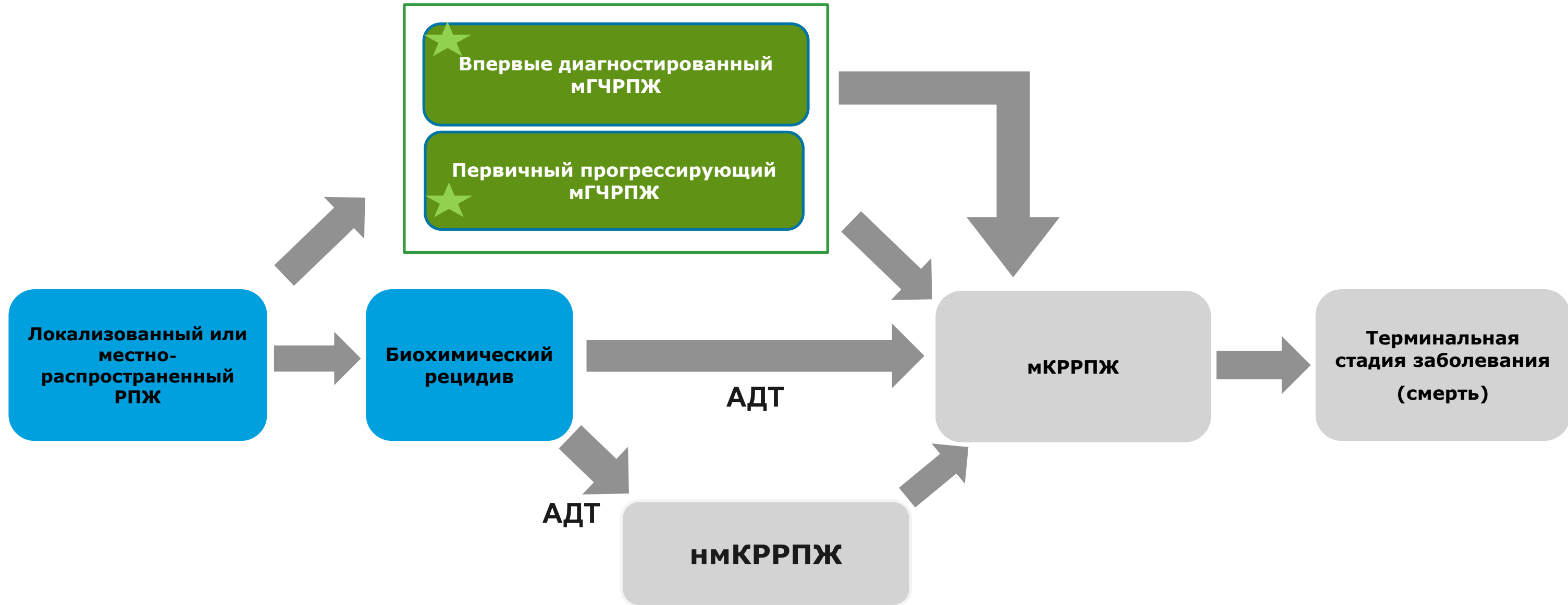


CP-226902

Метастатический ГЧРПЖ. Современный выбор терапии

Skin cells at 20x magnification

Какое место в течении РПЖ занимает мГЧРПЖ?



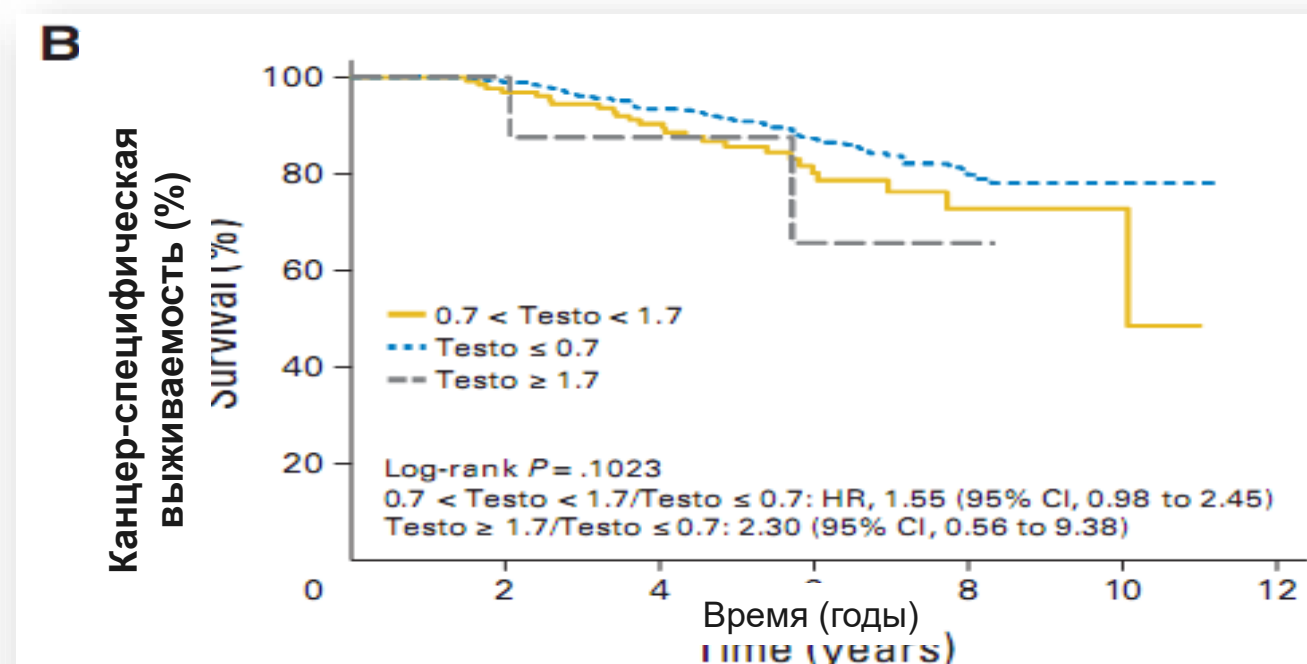
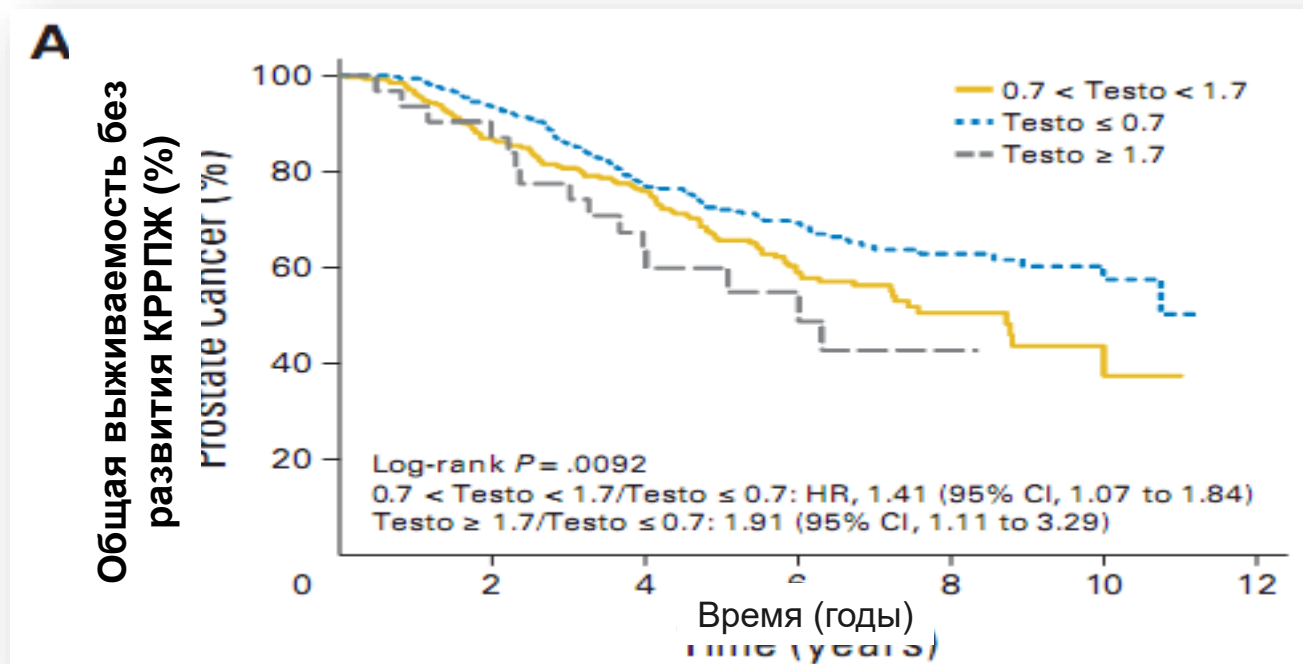
мГЧРПЖ: прогностические факторы

- **Изначально высокий уровень ПСА (>100 нг/мл)**
- **На основании большой когорты SWOG 9346 уровень ПСА после 7 месяцев АДТ был использован для создания 3 прогностических групп.**
- **Уровень ПСА <0,2 нг / мл через 7 месяцев был подтвержден как прогностический маркер для мужчин, получающих АДТ по поводу метастатического заболевания, в исследовании CHAARTED независимо от добавления доцетаксела.**

PSA after 7 months of ADT	Median survival
< 0.2 ng/mL	75 months
$0.2 \leq 4$ ng/mL	44 month
> 4 ng/mL	13 months

Надир тестостерона влияет на канцер-специфическую выживаемость и время до развития КРРПЖ

- Анализ результатов лечения подгруппы пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после лучевого или хирургического и лучевого лечения, получавших непрерывную гормональную терапию (n=626) в проспективном исследовании PR-7



Низкий надир тестостерона (<20 нг/дл) в течение первого года гормональной терапии связан с улучшением канцер-специфической выживаемости и длительностью ответа на гормональную терапию

Классификация мГЧРПЖ

- При первичном выявлении РПЖ с метастазами он чувствителен к андрогенной депривационной терапии (АДТ), но распространился в отдаленные лимфатические узлы, кости или другие органы
- При прогрессии РПЖ с метастазированием, но сохранением чувствительности к гормональной терапии (АДТ)

Относительная 5-летняя выживаемость при раке предстательной железы с отдаленными метастазами составляет около 28%

БОЛЬШОЙ ОБЪЕМ

Как минимум 1 из 2:

- ≥ 4 костных очага с ≥ 1 за пределами позвонков/костей таза
- Висцеральные метастазы

ВЫСОКИЙ РИСК

Как минимум 2 из 3:

- ≥ 3 костных очага
- Висцеральные метастазы
- Оценка по шкале Глисона ≥ 8

У пациентов с мГЧРПЖ, получающих только АДТ, выживаемость остается неудовлетворительной

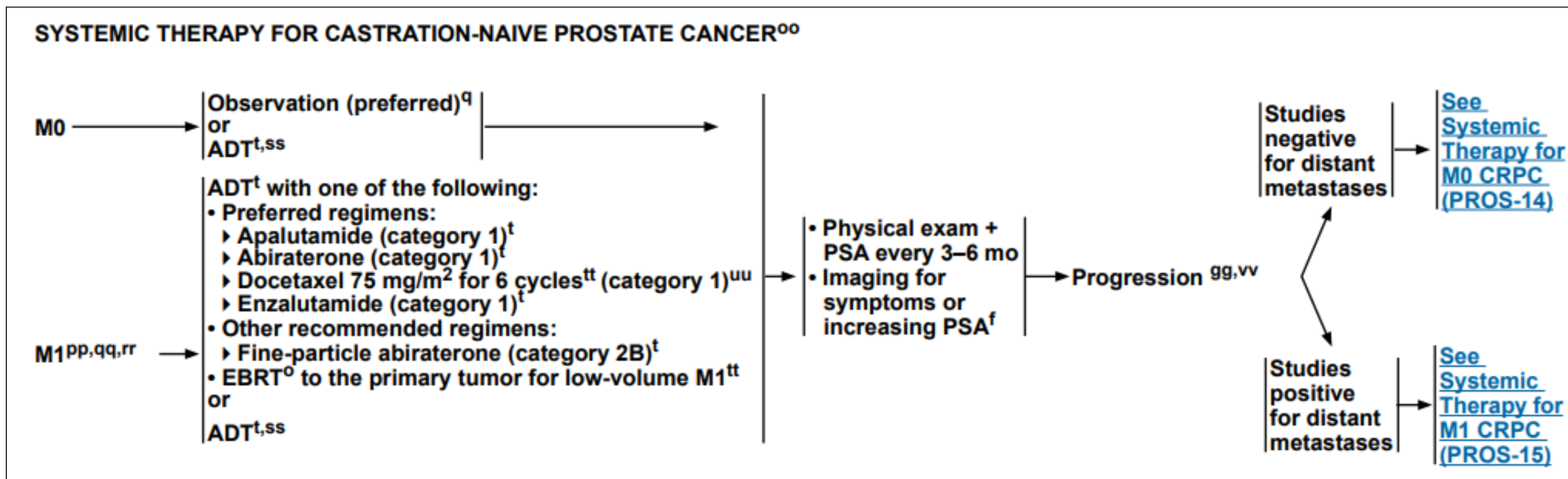
АДТ

гозерелин, лейпрорелин,
трипторелин, бузерелин

максимальная
андрогеновая блокада

- Исторически АДТ была стандартом лечения пациентов с мГЧРПЖ
- Хотя у большинства пациентов наблюдается исходный ответ на АДТ, у многих мужчин с метастазами развивается прогрессирование в **КРРПЖ через примерно 1 год (медиана)**
- В целом, при использовании АДТ для лечения мГЧРПЖ медиана ОВ составляет **45 -48,6 месяца**. Для подгруппы пациентов с мГЧРПЖ с большим объемом заболевания, получавших АДТ, медиана ОВ была ниже - **34,4–35,1 месяца**
- Согласно отчету Юго-западной онкологической группы (SWOG S8894):
 - У 77% мужчин с впервые диагностированным мРПЖ продолжительность жизни составляет менее 5 лет;
 - Лишь приблизительно 7% мужчин, получавших гормональную терапию, остаются в живых через 10 лет

Рекомендации NCCN



Рекомендации EAU

Recommendations	Strength rating
Offer immediate systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.	Strong
Offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
Offer surgery and/or local radiotherapy to any patient with M1 disease and evidence of impending complications such as spinal cord compression or pathological fracture.	Strong
Offer immediate systemic treatment also to M1 patients asymptomatic from their tumour.	Weak
Discuss deferred ADT with well-informed M1 patients asymptomatic from their tumour since it lowers the treatment-related side-effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting LHRH agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
Do not offer AR antagonists monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Offer ADT combined with chemotherapy (docetaxel) to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for the regimen.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria.	Strong
Do not offer ADT combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) to patients with high volume (CHAARTED criteria) M1 disease outside of clinical trials (except for symptom control).	Strong

Апалутамид – антиандроген, зарегистрированный в РК для лечения мГЧРПЖ и нмКРРПЖ группы высокого риска

4.1 Показания к применению

- неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ) у взрослых мужчин с высоким риском развития метастазов (см. раздел 5.1);
- метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ) (см. раздел 5.1)

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение апалутамидом должно инициироваться и находиться под контролем специалистов, имеющих опыт в лечении рака предстательной железы.

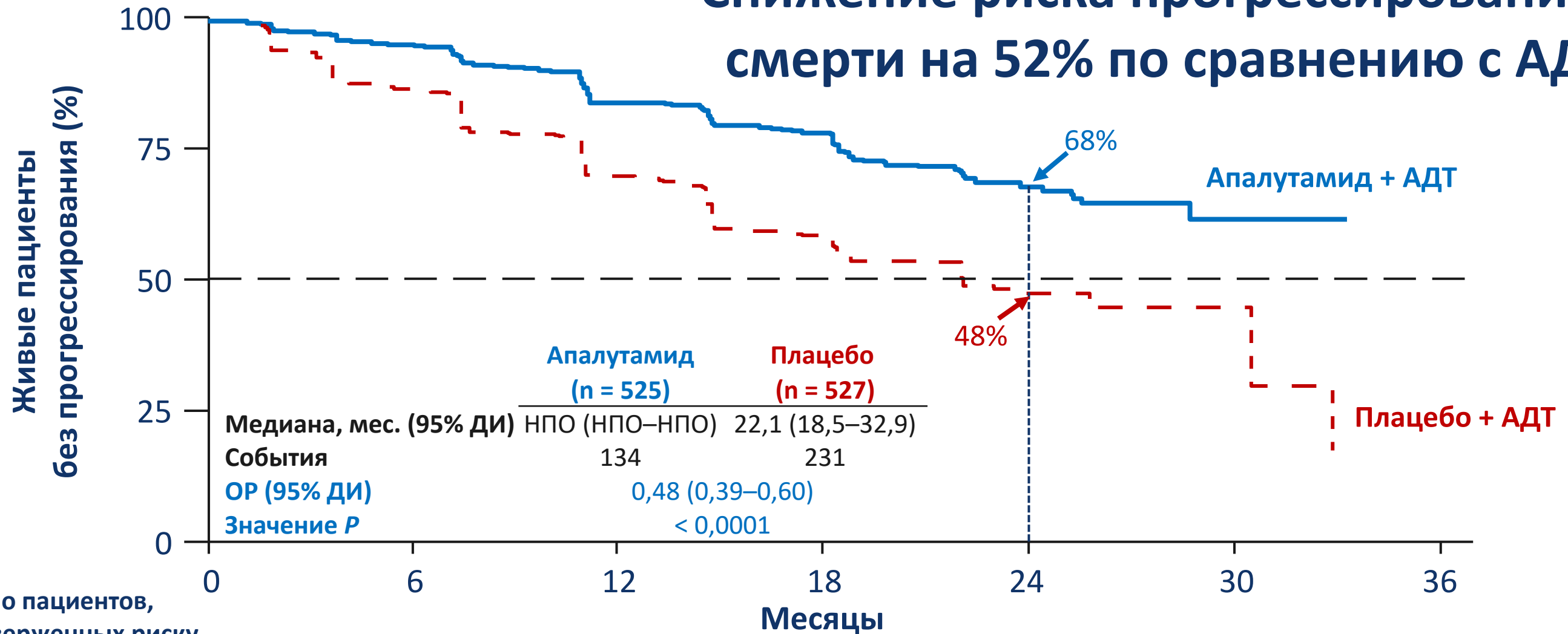
Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 240 мг (четыре таблетки по 60 мг), которую принимают перорально один раз в день.

Следует продолжить медицинскую кастрацию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при лечении пациентов, которым не проводилась хирургическая кастрация.

Апалутамид в комбинации с АДТ снижает риск прогрессирования и смерти более, чем в 2 раза

Снижение риска прогрессирования и смерти на 52% по сравнению с АДТ



Число пациентов, подверженных риску

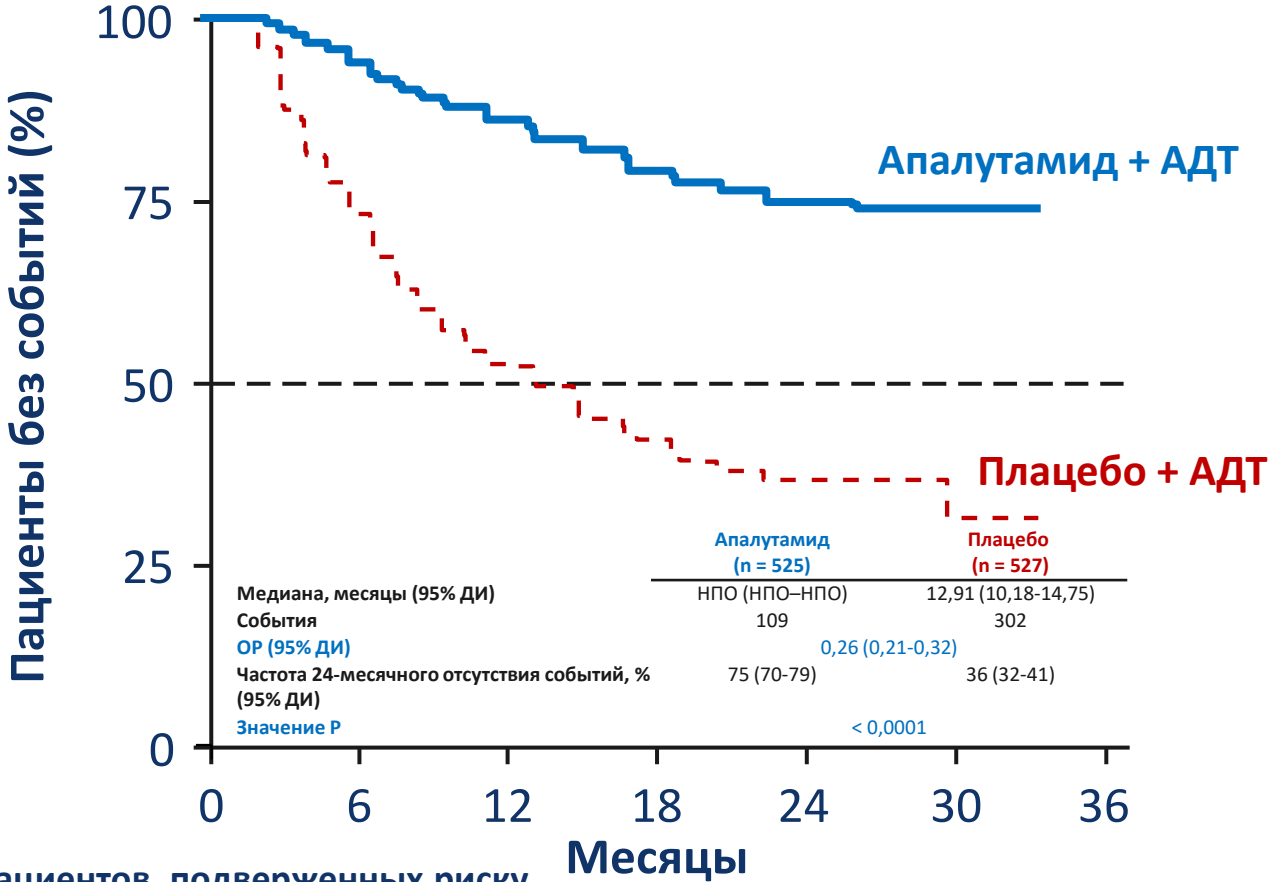
Апалутамид 525 469 389 315 89 2 0
 Плацебо 527 437 325 229 57 3 0

ДИ — доверительный интервал; НПО — не подлежит оценке, АДТ – андроген-депривационная терапия

Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24

Апалутамид+АДТ может отдалить время прогрессирования ПСА у пациентов с мГЧРПЖ, по сравнению с назначением АДТ

Время до прогрессирования ПСА^а



ПСА достигал надира (<0,2 нг/мл) у 68,4% пациентов в группе Апалутамид+АДТ по сравнению с 28,7% пациентов, кто получал только АДТ

^а Время до прогрессирования ПСА определялось как время от рандомизации до даты определения прогрессирования ПСА на основе критериев второй рабочей группы по клиническим исследованиям рака предстательной железы

Число пациентов, подверженных риску	Месяцы						
	0	6	12	18	24	30	36
Апалутамид	525	450	384	304	87	2	0
Плацебо	527	356	244	169	43	1	0



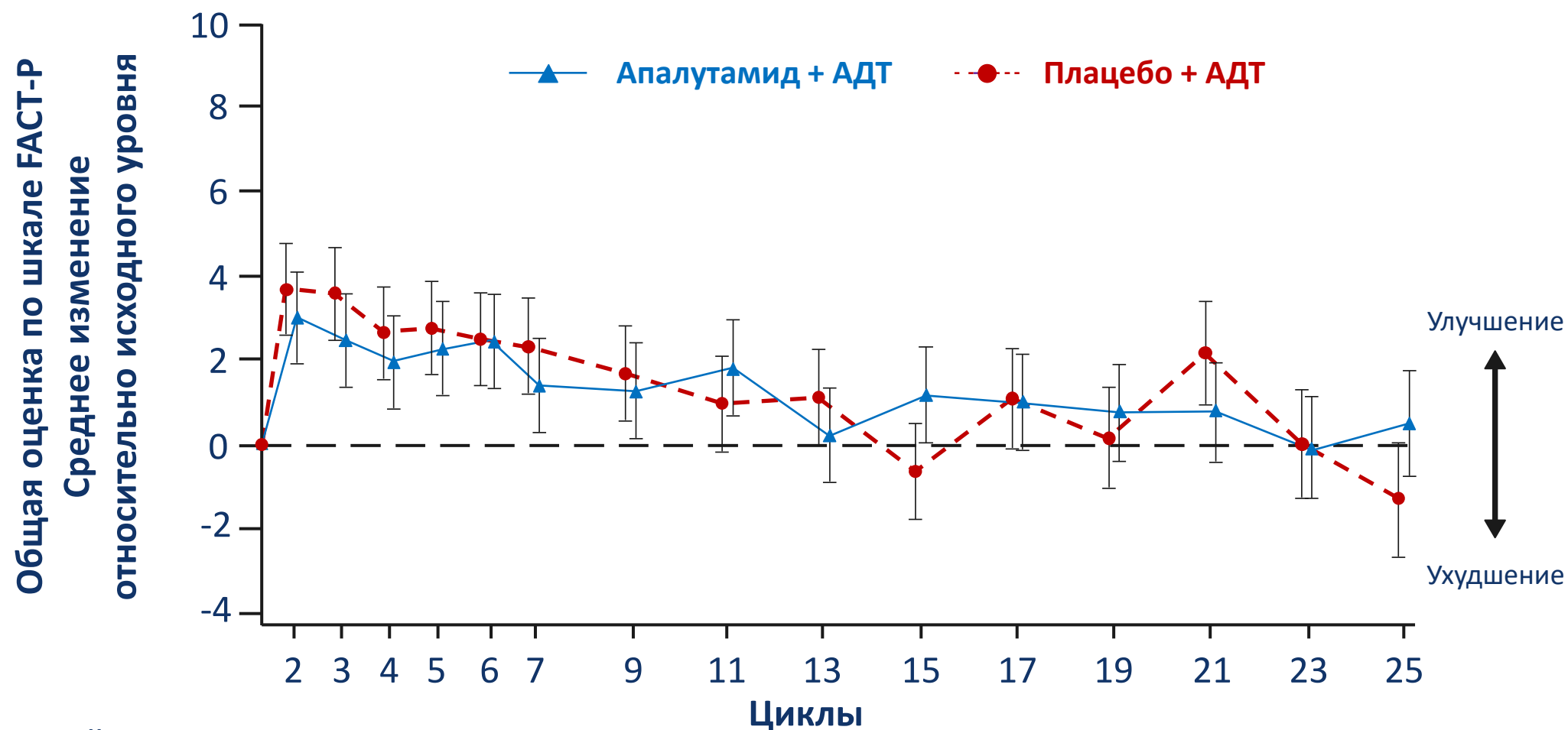
Апалутамид обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с АДТ

Пациенты, n (%)	Апалутамид + АДТ (n = 524)		Плацебо + АДТ (n = 527)
Любое нежелательное явление	507 (96,8)	+0.2%	509 (96,6)
Нежелательное явление степени 3 или 4	221 (42,2)	+1.4%	215 (40,8)
Любое серьезное нежелательное явление	104 (19,8)	-0.5%	107 (20,3)
Любое нежелательное явление, которое привело к отмене терапии	42 (8,0)	+2.7%	28 (5,3)
Нежелательное явление, которое привело к смерти	10 (1,9)	-1.1%	16 (3,0)

- Нежелательные явления оценивались ежемесячно и классифицировались согласно NCI CTCAE версии 4.0.3
- Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии, были сыпь (2,3% для апалутамида vs. 0,2% для плацебо) и новая опухоль (1,3% для апалутамида vs. 0,9% для плацебо)

NCI CTCAE — Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института онкологии США.

Назначение Апалутамида совместно с АДТ не снижает качества жизни пациентов с мГЧРПЖ



Число пациентов, подверженных риску

Апалутамид	358	350	349	342	333	315	305	302	298	278	265	252	225	188	147
Плацебо	366	359	355	348	334	300	310	298	262	245	214	193	171	130	103

Вертикальные линии обозначают стандартную ошибку среднего. Исходные оценки FACT-P находились в диапазоне от 0 до 156, где более высокие значения указывают на более благоприятное качество жизни, связанное со здоровьем; изменение общей оценки FACT-P на 6–10 баллов может считаться минимально значимым различием. Однако на данном рисунке представлены средние изменения общей оценки относительно исходного уровня, а не фактические значения общей оценки.

FACT-P — Опросник функциональной оценки лечения рака предстательной железы.

Показывая эффективность у широкой группы пациентов с мГЧРПЖ, Апалутамид облегчает лечение РПЖ



Результаты исследования TITAN доказывают эффективность использования Апалутамида у широкого круга пациентов с мГЧРПЖ, включая следующие категории:¹

С высоким или низким объемом заболевания

С высоким или низким риском заболевания

С впервые возникшим или рецидивирующим метастатическим заболеванием после первоначально диагностированного локализованного заболевания

С предшествующей терапией доцетакселом

С предшествующей терапией локализованного заболевания



Таким образом, отсутствует необходимость оценки опухолевой нагрузки или риска

Janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*