EM-74369

"Филиал ООО " Джонсон&Джонсон" в Республике Казахстан"

Вопросы применения активной терапии у пациентов с нмКРРПЖ и мГЧРПЖ в современной онкоурологии, показатели улучшения выживаемости по результатам международных клинических исследований

Абдрахманов Р.З.,

КазНИИОиР

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

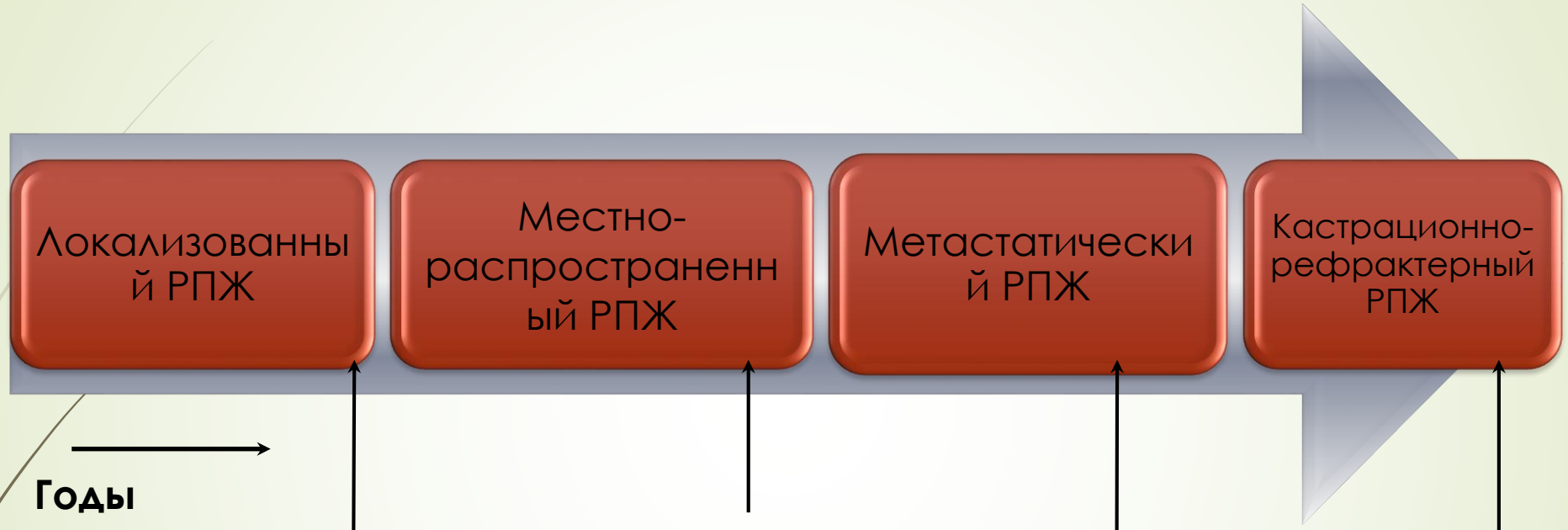
Общая информация:

- Данный симпозиум/доклад организован при поддержке филиала ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
- Информация представленная на слайдах выражает точку зрения лектора и необязательно отражает позицию филиала ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
- Презентация может содержать информацию об использовании лекарственных средств за рамками их одобренных инструкций

Раскрытие информации о взаимодействии с фармацевтическими компаниями:

- Поддержка исследования/Исследователь: нет
- Сотрудник: нет
- Консультант: Янссен, Астеллас, Мерк, БМС, МСД, Ипсен, Астра Зенека, Р-Фарм, Ферринг
- Держатель акций: нет
- Гонорары: Янссен, Астеллас, Мерк, БМС, МСД, Ипсен, Астра Зенека, Ферринг
- Научный экспертный совет: нет

Тактика лечения больных РПЖ



Годы

Лечение:

Радикальная простатэктомия
Лучевая терапия
Наблюдение

Лучевая терапия
Радикальная простатэктомия
Гормонотерапия
Комбинированное лечение
Роль химиотерапии - ?

Химио-Гормонотерапия

Химиотерапия
Гормональная терапия
2-ой линии

Адаптировано из EAU Guidelines, 2018 http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer

Критерии диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы

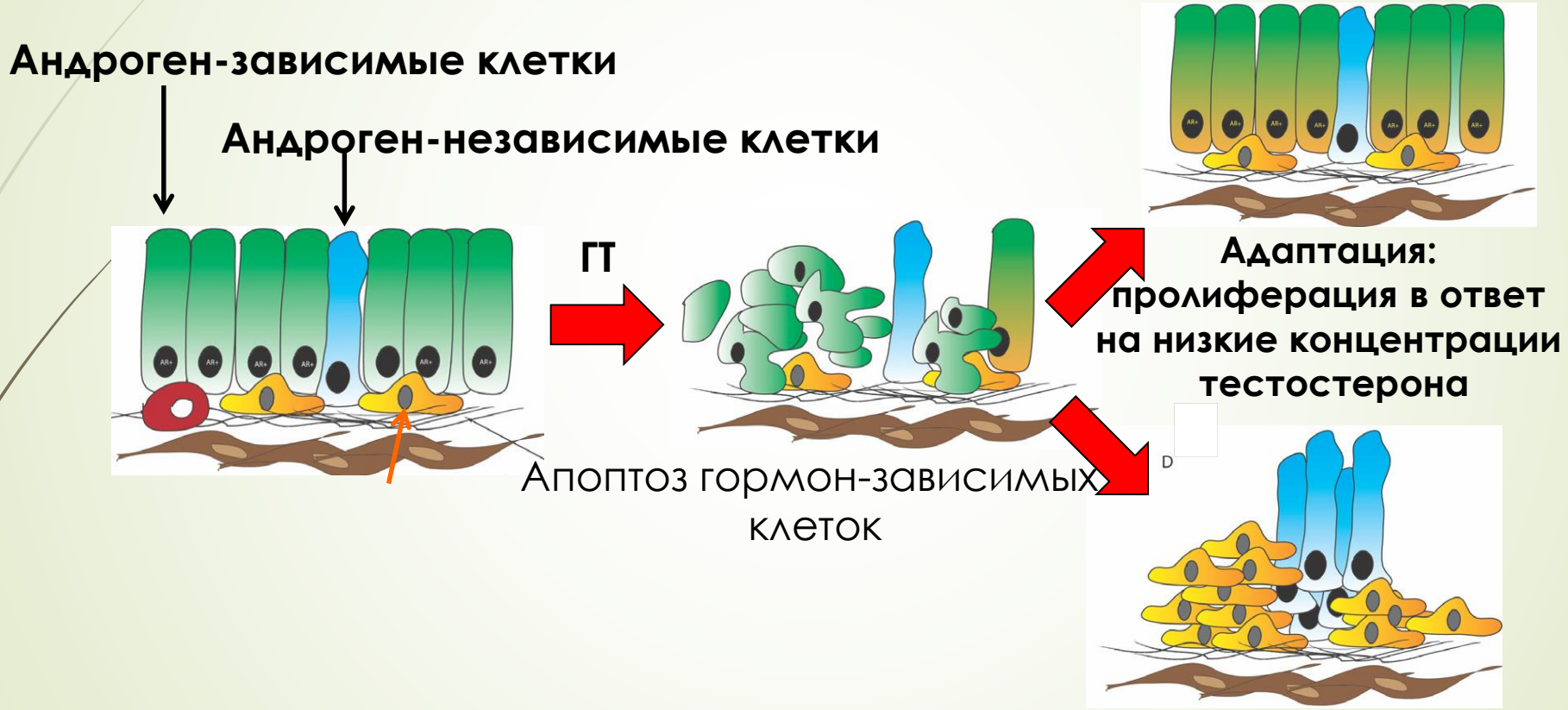
Биохимическое ИЛИ/И радиологическое прогрессирование на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л)

Биохимическое прогрессирование: **повышение уровня ПСА сыворотки крови в трёх последовательных измерениях, проведенных с интервалом не менее 1 недели, приводящее к 50% увеличению минимального значения ПСА**

Радиологическое прогрессирование: **появление двух и более новых очагов при сцинтиграфии или увеличение (появление новых) мягкотканых метастазов по критериям RECIST**

Адаптировано из Mottet N. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer //. 2018. 1–137.

2 теории развития резистентности к кастрационной терапии: адаптация или селекция



Адаптировано из Tombal. B. Eur J Cancer 2011; 47: S179-188

Механизмы развития резистентности к кастрации

АР – зависимые механизмы

- амплификация АР-генов
- гиперэкспрессия АР-протеинов
- мутации АР-генов
- модуляция АР-корегуляторов
- гиперэкспрессия коактиваторов АР-рецепторов
- снижение активности ко-репрессоров (β-arrestin 2)
- **внегонадный синтез андрогенов (надпочечники, клетки РПЖ)**

АР – независимые механизмы

- лиганд-независимый путь активации (IGF1, MAP-киназы, IGF-1)
- нарушения функции онкогенов (*bcl-2, p53*)
- генов опухолевой супрессии (*p*TEN)

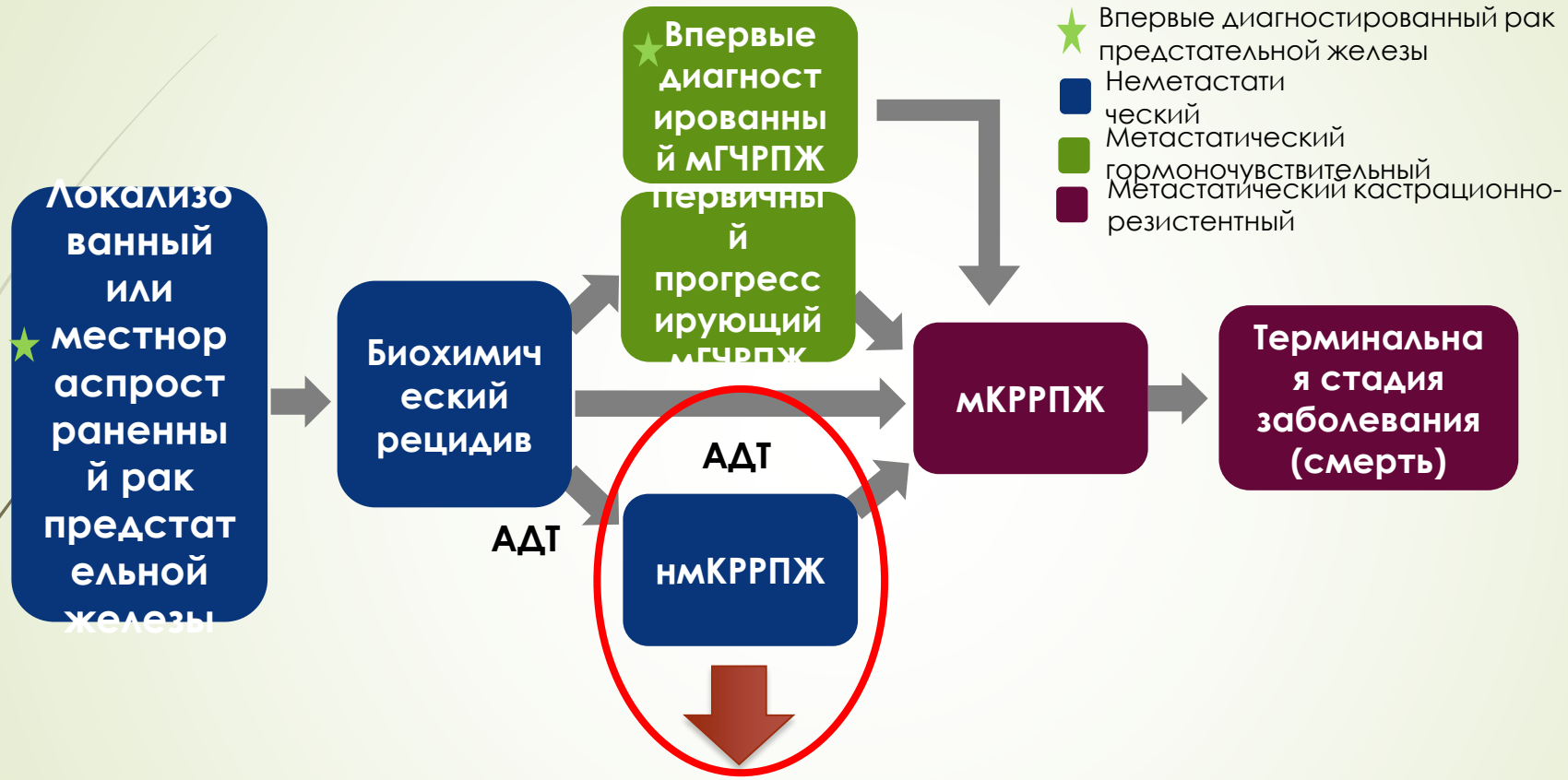
Основная причина – нарушение передачи сигнала в цепи «андрогены – андрогенные рецепторы (АР)».

Адаптировано из Attar et al, Clin Cancer Res 2009;15(10):3251-55

Сколько больных с М0 КРРПЖ????

- Зависит от качества обследования

Какое место в течении РПЖ занимает нмКРРПЖ?



Биохимическое прогрессирование на фоне АДТ + Сывороточный уровень тестостерона ниже 50 нг/дл + Отсутствие признаков метастазов

Mottet N, et al. EAU/ESTRO/ESUR/SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019

Обследование пациентов с нмКРРПЖ

- Стандартное инструментальное обследование при ПСА более 2 нг/мл (радиоизотопное скенирование скелета, КТ, МРТ)
- При отсутствии метастазов обследование повторяется при ПСА ≥ 5 нг/мл
- Повторное обследование при удвоении ПСА

Адаптировано из Crawford ED et al. Urology 2014;83:664-9.

Новые методы обследования увеличат выявляемость метастазов у больных нмКРРПЖ

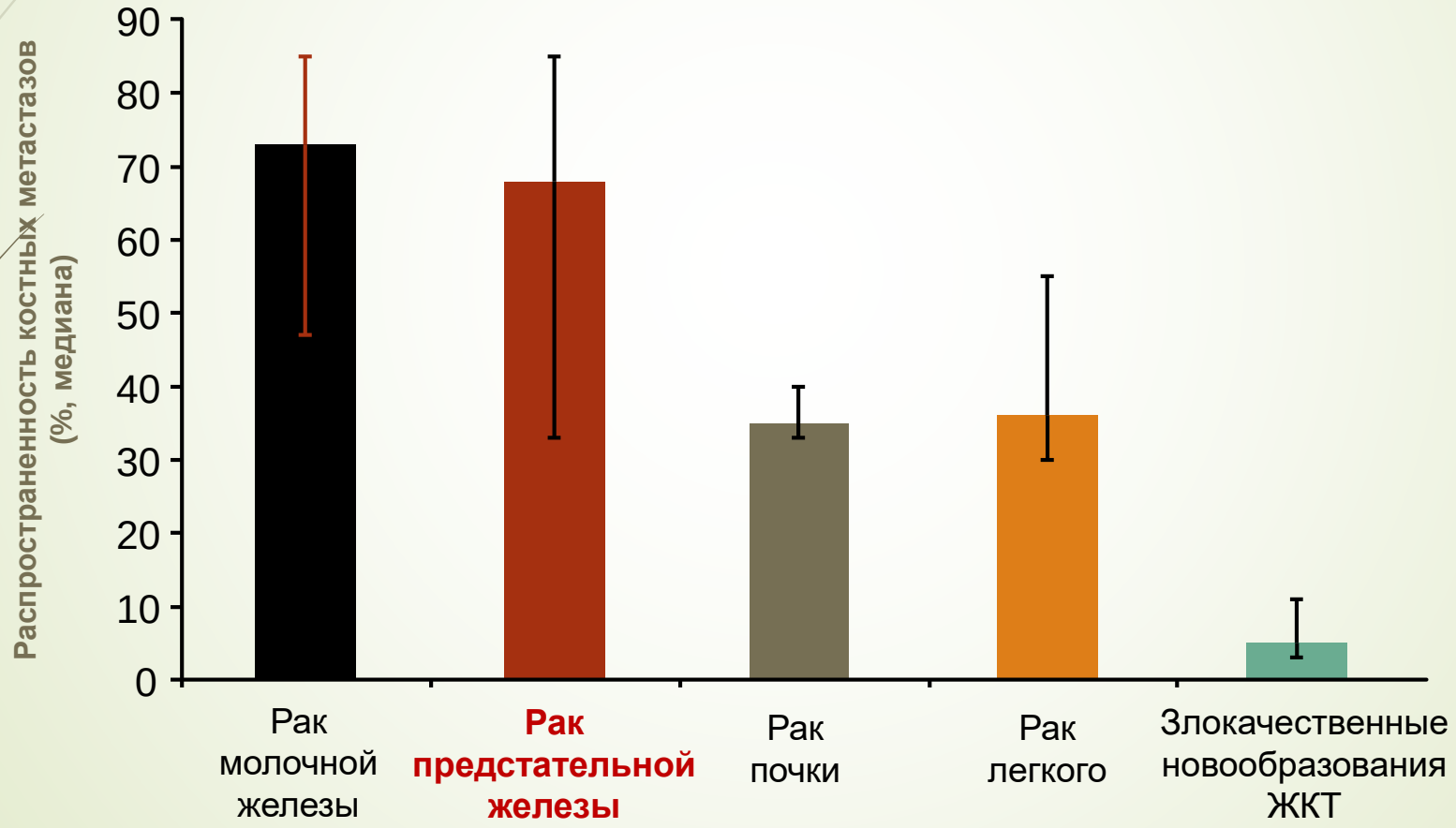
- **NaF PET**
- **11C-choline PET/CT**
- **PSMA PET**

НО:

Рекомендации для первичной диагностики метастазов у больных РПЖ с применением данных методов пока отсутствуют

Адаптировано из Crawford ED et al. Urology 2014;83:664-9.

Распространенность костных метастазов у пациентов с солидными опухолями



Адаптировано из Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:643–65

Препараты, эффективность которых изучалась при неметастатическом КРРПЖ

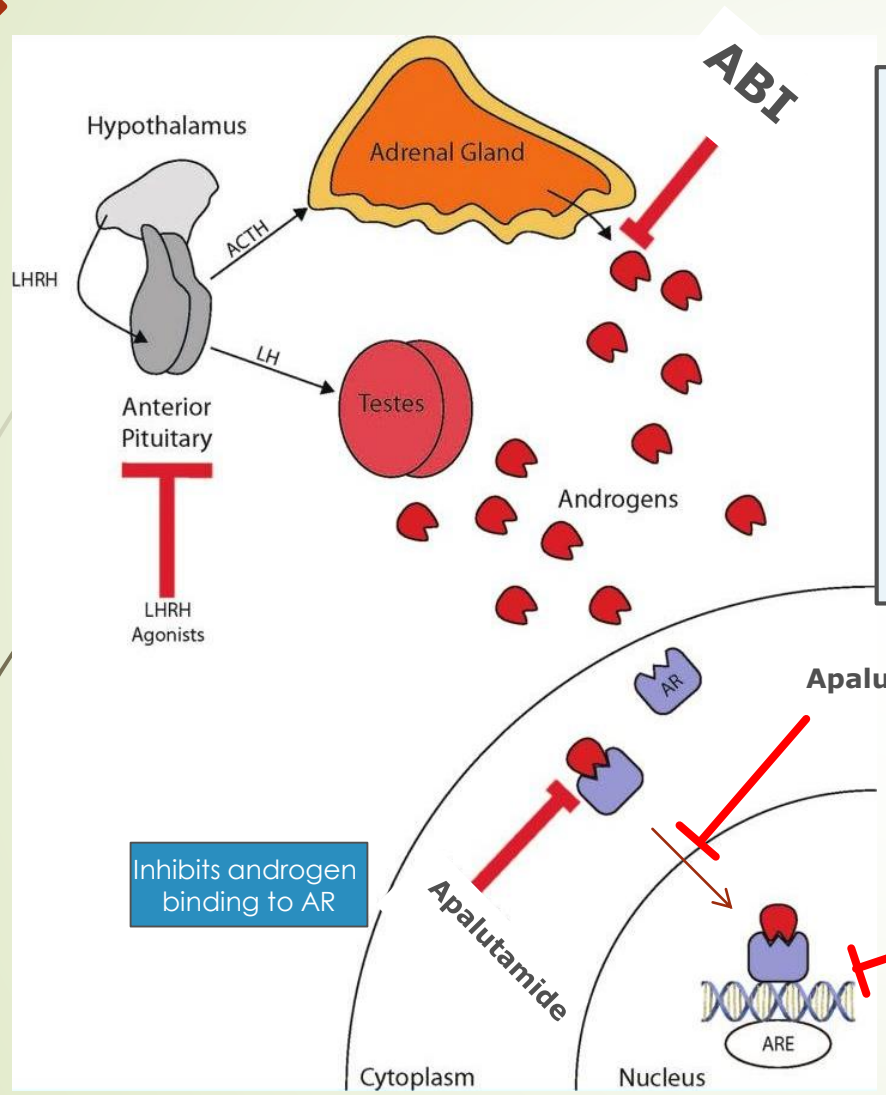
Апалутамид (ARN-509)
Энзалутамид (MDV-3100)
Даролутамид (ODM-201)

Супер-селективные антагонисты андрогенного рецептора

Исследования у пациентов с нмКРРПЖ:

- **SPARTAN** III фаза M0 КРРПЖ высокого риска: apalutamide + ADT vs placebo + ADT Главная цель ВБМ. (NCT01946204)
- **ARAMIS** III фаза M0 КРРПЖ высокого риска (ODM-201) (ВУ ПСА < 10 мес, ПСА > 2 нг/дЛ) (NCT02200614).
- **PROSPER** III фаза M0 КРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА < 10 мес, ПСА > 2 нг/дЛ) (NCT02003924).

Апалутамид. Механизм действия на АР



Апалутамид ингибирует:

1. Ингибирует связывание анрогенов с андрогенными рецепторами (AR)
2. Ингибирует транслокацию андрогенных рецепторов в ядро
3. Ингибирует связывание андрогенных рецепторов с ДНК

нгибирует процессы транслокации

Ингибирует связывание андрогенных рецепторов с ДНК

Адаптировано из Schweizer MT, Antonarakis ES. *Ther Adv Urol*. 2012;4:167-178.

TITAN: Исследование эффективности Апалутамида у пациентов с мгЧРПЖ

Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, международное исследование Фазы III

Пациенты

- мгЧРПЖ
- Подтвержденное метастатическое заболевание ≥1 очага при сканировании костей
- С и без МТС висцеральными или в лимфатических узлах
- Шкала ECOG 0 или 1
- Пациенты могли получать предшествующую терапию:
  - Доцетаксел*
  - АДТ ≤6 месяцев по поводу мгЧРПЖ или ≤3 лет по поводу лРПЖ
  - 1 курс лучевой или хирургической терапии при симптомах метастатического заболевания
  - Другие местные методы лечения завершены не более 1 года назад †

Рандомизация 1:1

Апалутамид 240 мг/день + АДТ (n=525)

Плацебо + АДТ (n=527)

Стратификация:

- Оценка по Глисону при постановке диагноза (≤7 против> 7)
- Регион (США, ЕС, другие страны)
- Предшествующая терапия доцетакселом (да против нет)

Даты анализа исследования:

Предварительно определенный промежуточный анализ:

- Ноябрь 23, 2018

Финальны анализ:

- Сентябрь 7, 2020

Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Др. конечные точки
• ВБРП • ОВ	• Время до цитотоксической химиотерапии • Время до прогрессии боли прогрессировать • Время до начала постоянного приема опиодов • Время до скелетных событий	• Время до прогрессирования ПСА • ВБП2 • Время до симптоматического местного прогрессирования • Оценка пациента • Время до развития кастрационной резистентности

*Максимум 6 циклов, отсутствие признаков прогрессирования во время лечения или до рандомизации.† Например, лучевая терапия, простатэктомия.

Chi KM, et al. *N Engl J Med.* 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903307.
Chi KM, et al. J Clin Oncol. 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

TITAN Результаты первого промежуточного анализа Демографические данные пациентов и характеристики заболевания

	Апалутамид (n=525)*	Плацебо (n=527)*
Медиана возраста (диапазон)	69 (45-94)	68 (43-90)
ECOG шкала, n (%) 0 1 2	 328 (62.5) 197 (37.5) 0	 348 (66.0) 178 (33.8) 1 (0.2)
Оценка по Глисону при первоначальном диагнозе, n (%) <7 7 >7	 41 (7.8) 133 (25.3) 351 (66.9)	 39 (7.4) 130 (24.7) 358 (67.9)
Метастатическая стадия при первоначальном диагнозе, n (%) M0 M1 MX	 85 (16.2) 411 (78.3) 29 (5.5)	 59 (11.2) 441 (83.7) 27 (5.1)
Объем заболевания, n (%) Низкий Высокий	 200 (38.1) 325 (61.9)	 192 (36.4) 335 (63.6)
Предшествующая терапия доцетакселом†, n (%)	58 (11.0)	55 (10.4)
Предшествующая терапия лРПЖ‡, n (%)	94 (17.9)	79 (15.0)
Медиана ПСА, мкг / л (диапазон)	5.97 (0-2682)	4.02 (0-2229)
Средний исходный показатель боли BPI-SF, n (%) 0 (отсутвует) 1 to 3 (средняя) 4 to 7 (умеренная) 8 to 10 (сильная)	 198 (37.7) 195 (37.1) 98 (18.7) 12 (2.3)	 200 (38.0) 207 (39.3) 95 (18.0) 11 (2.1)

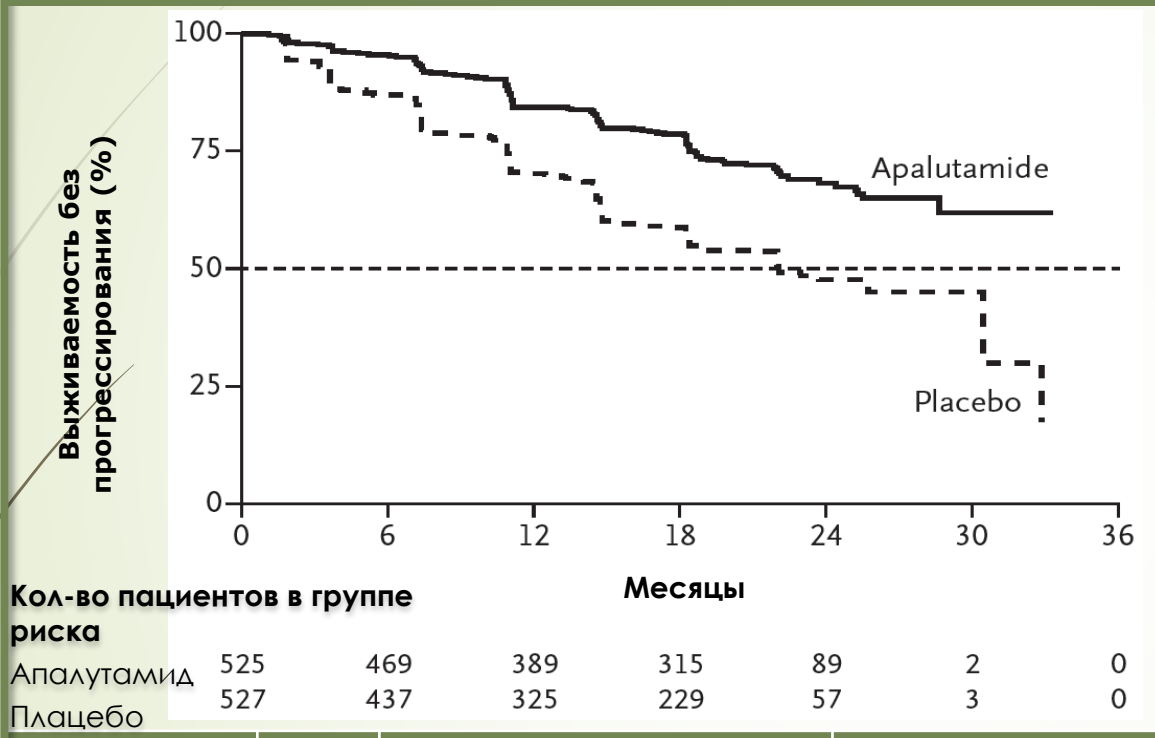
*Различия между группами статистически не оценивались, но между двумя группами не было существенных различий. Сумма процентов может не равняться 100 из-за округления.
† Из пациентов, ранее принимавших доцетаксел, 27 пациентов (47%) в группе апалутамида и 22 пациента (40%) в группе плацебо имели стадию N1 на момент постановки диагноза.
‡ Предыдущие методы лечения локализованного рака простаты включали простатэктомию и лучевую терапию.

BPI-SF, Краткая форма описания боли; ПСА, простатоспецифический антиген.

Chi KM, et al. *N Engl J Med.* 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903307.

Первичная конечная точка: выживаемость без рентгенологического прогрессирования при первом промежуточном анализе

Кривая Каплана-Мейера, ВБРП



	N	Мед. ВБРП, мес. (95% ДИ)	Пациенты без прогресии на 24 мес. (95% ДИ), %
Апалутамид	525	НД	68.2 (62.9-72.9)
Плацебо	527	22.1 (18.5-32.9)	47.5 (42.1-52.8)

ОР для радиографической прогресии или смерти, 0.48 (95% ДИ, 0.39-0.60) *P*<0.001

Наблюдалось 365 радиографических событий прогрессирования:

- **Апалутамид n=134**
- Плацебо n=231

24-мес. без событий:

- **Апалутамид 68.2%**
- Плацебо 47.5%

Снижение риска рентгенологического прогрессирования или смерти на 52% в группе Апалутамида

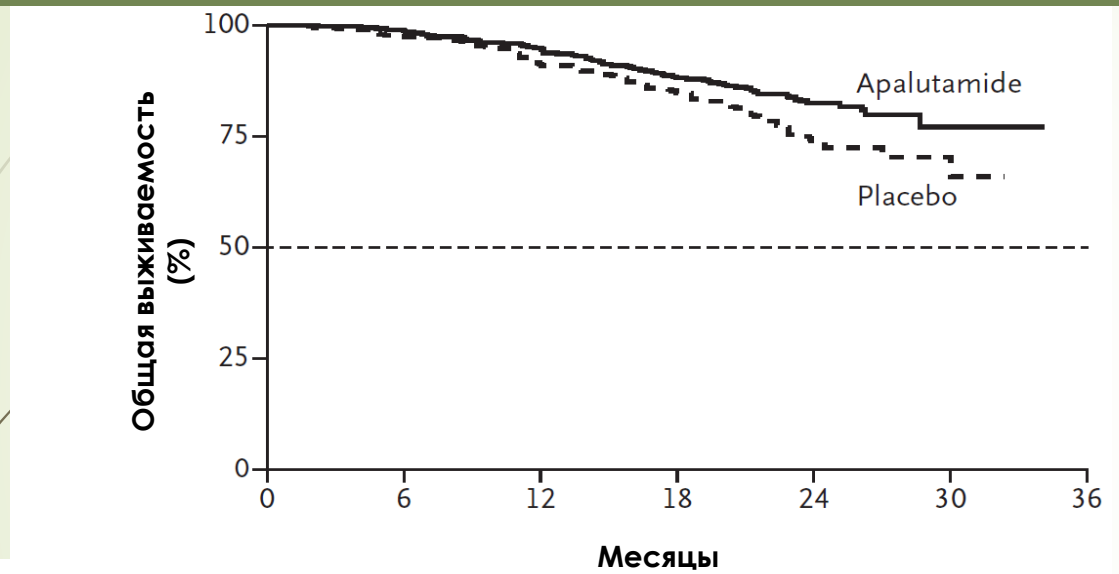
Данные ВБРП являлись итоговыми для исследования в промежуточном анализе и не оценивалось в финальном анализе

ДИ - доверительный интервал; ОР- отношение рисков НД- не достигнуто, ВБРП - выживаемость без прогрессирования на рентгенограммах.

Chi KM, et al. *N Engl J Med.* 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903307.

Первичная конечная точка: общая выживаемость при первом

Кривая Каплана-Мейера, ОВ при первом промежуточно анализе



Кол-во пациентов в группе риска

			490	410	165	14	0
Плацебо	527	509	473	387	142	16	0

	N	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	Живые пациенты на 24- мес, % (95% ДИ)
Апалутамид	525	НД	82.4 (78.4-85.8)
Плацебо	527	НД	73.5 (68.7-77.8)

ОР для смерти, 0.67 (95% ДИ, 0.51-0.89)
***P*=0.005**

При первичном анализе:

ОВ на 24 мес.

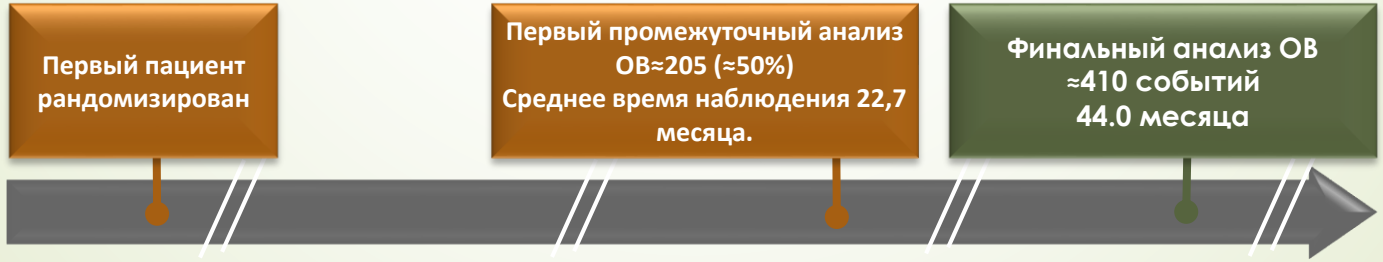
- Апалутамид 82.4%
- Плацебо 73.5%

Chi KM, et al. *N Engl J Med.* 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903307.

TITAN Финальный анализ ASCO 2021 (4-8.06.2021)

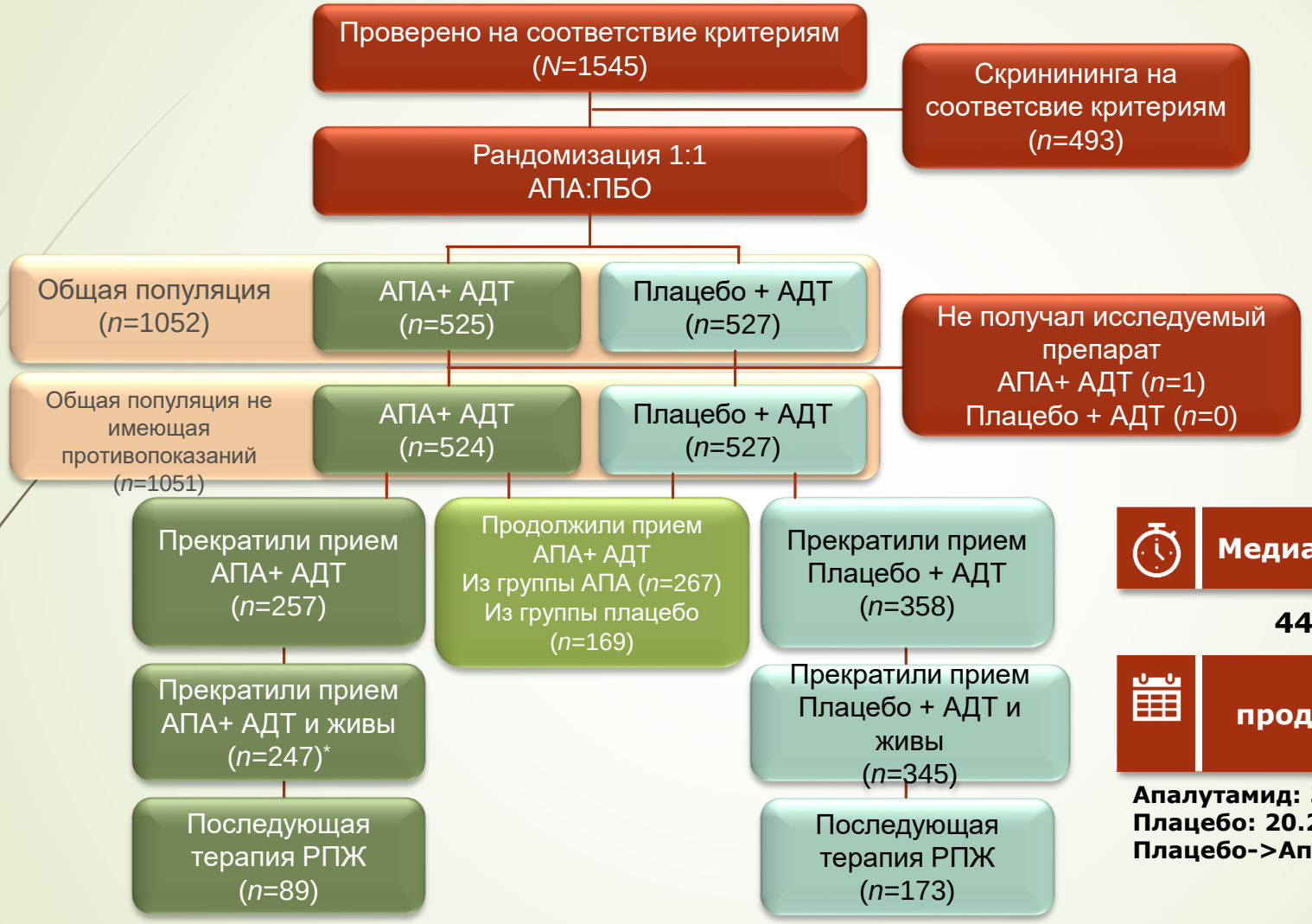
Финальный анализ TITAN: методы и статистика

- При первом промежуточном анализе исследования TITAN, данные ОВ и ВБРП имели статистические различия в пользу Апалутамида
  - Основываясь на этих результатах, независимый комитет по мониторингу данных и безопасности единогласно рекомендовал раскрыть исследование и разрешить пациентам, получавшим плацебо и не имеющих прогрессию перейти на открытый прием Апалутамида.
  - После раскрытия информации все пациенты наблюдались на предмет выживаемости, а перекрестные пациенты из группы плацебо анализировались как часть общей популяции.
- При первом промежуточном анализе статистическая значимость в ОВ была формально достигнута. Окончательный анализ предоставил зрелые результаты ОВ без формальных статистических выводов.



Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Финальный анализ TITAN: Распределение пациентов



Медиана наблюдения:

44 месяца

Медиана продолжительности терапии:

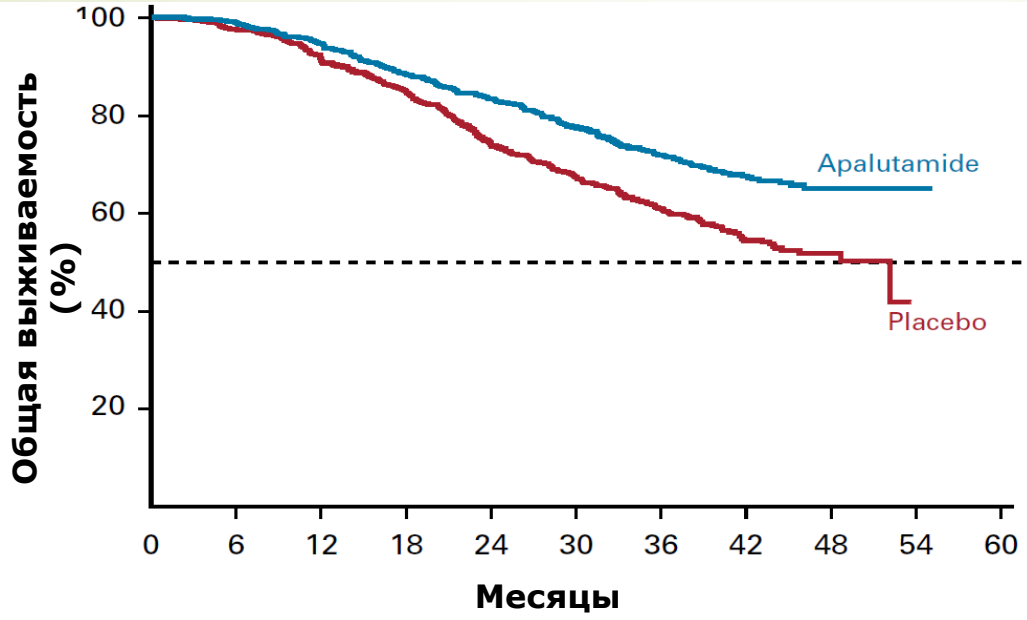
Апалутамид: 39.3 мес.
Плацебо: 20.2 мес
Плацебо->Апалутамид: 15.4 мес.

* Включая одного пациента, который не получал апалутамид.

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Апалутамид + АДТ снижает риск смерти на 35%

ОВ –финальный анализ



Кол-во пациентов в группе риска

Apalutamide	525	513	489	452	425	394	362	227	52	3	0
Placebo	527	510	474	436	374	339	301	181	43	0	0

	События, n (%)	Медиана ОВ, мес (95% ДИ)
Апалутамид+ АДТ	170 (32.4)	NR (NR to NR)
Плацебо + АДТ	235 (44.6)	52.2 (41.9 to NR)
ОР 0.65 (95% ДИ, 0.53-0.79) *P*<0.0001*		

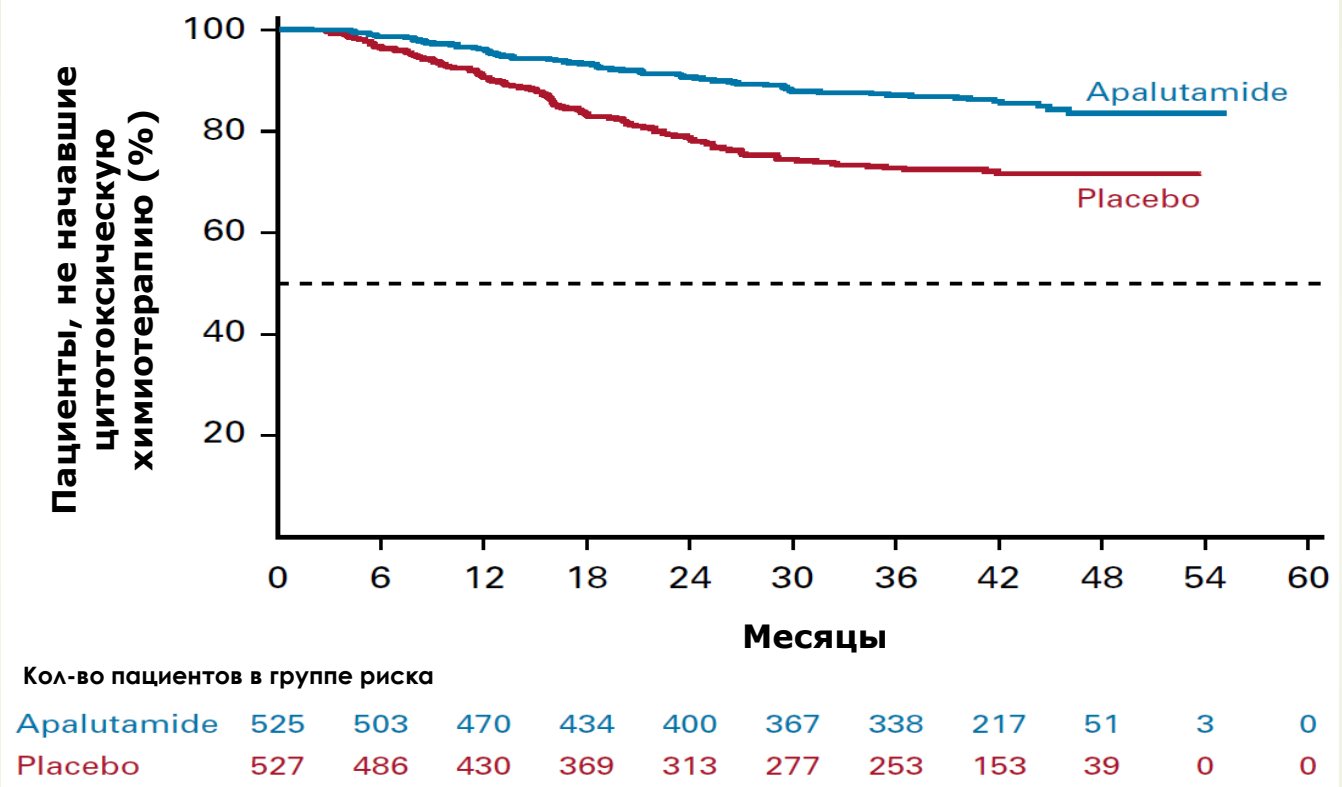
- Окончательный анализ ОС был произведен после 405 смертельных случаев
- Медиана ОВ в группе Апалутамида не была достигнута против 52.2 месяцев в группе Плацебо (с 39.5% пациентов которые, стали получать Апалутамид + АДТ после промежуточного анализа)
- Общая выживаемость через 48 месяцев составила 65.1% для группы Апалутамид + АДТ и 51.8% Плацебо + АДТ

*Эти конечные точки не корректировались для множественных сравнений. Следовательно, отображаемые p-значения являются номинальными, и статистическая значимость не установлена.

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Апалутамид + АДТ снижает риск начала цитотоксической химиотерапии на 53%

Время до цитотоксической химиотерапии при Финальноманализе



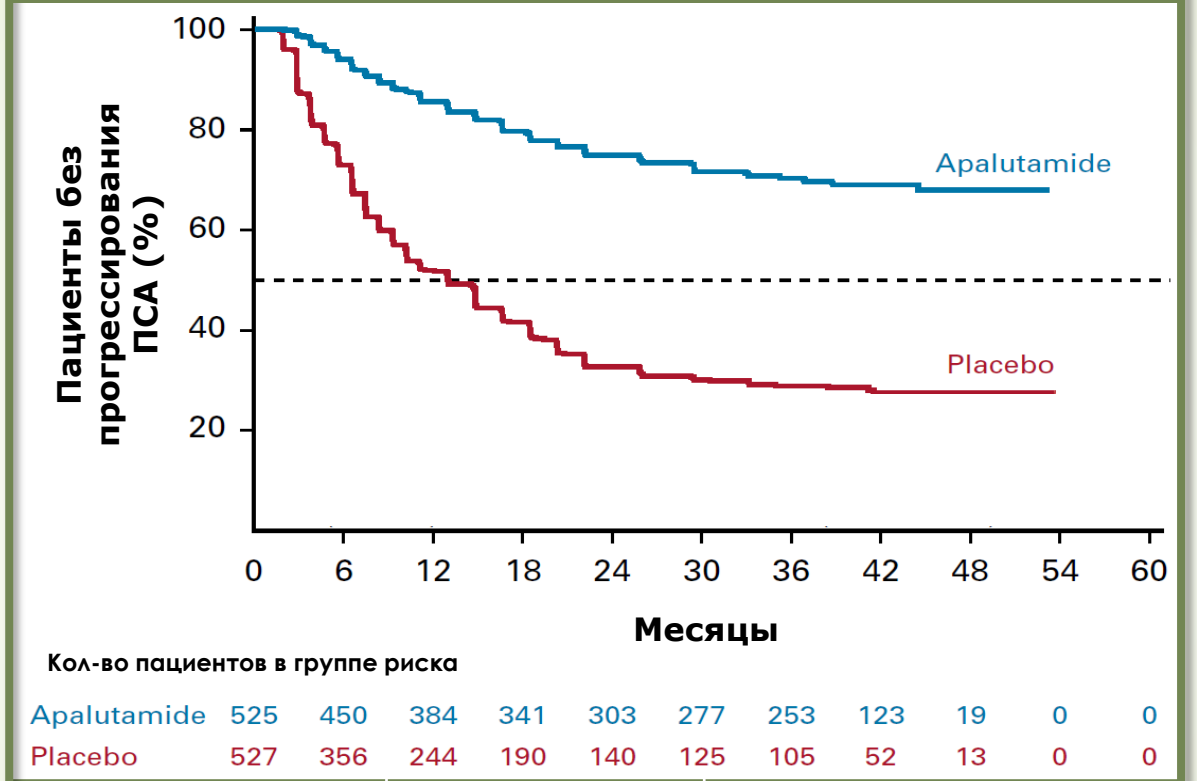
	События, n (%)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Апалутамид + АДТ	69 (13.1)	НД (НД до НД)
Плацебо + АДТ	126 (23.9)	НД (НД до НД)
ОР 0.47 (95% ДИ, 0.35-0.63) *P*<0.0001*		

*Эти конечные точки не корректировались для множественных сравнений. Следовательно, отображаемые p-значения являются номинальными, и статистическая значимость не установлена.

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Апалутамид + АДТ снижают риск прогрессирования ПСА на 73%

Время до прогрессии ПСА при финальном анализе

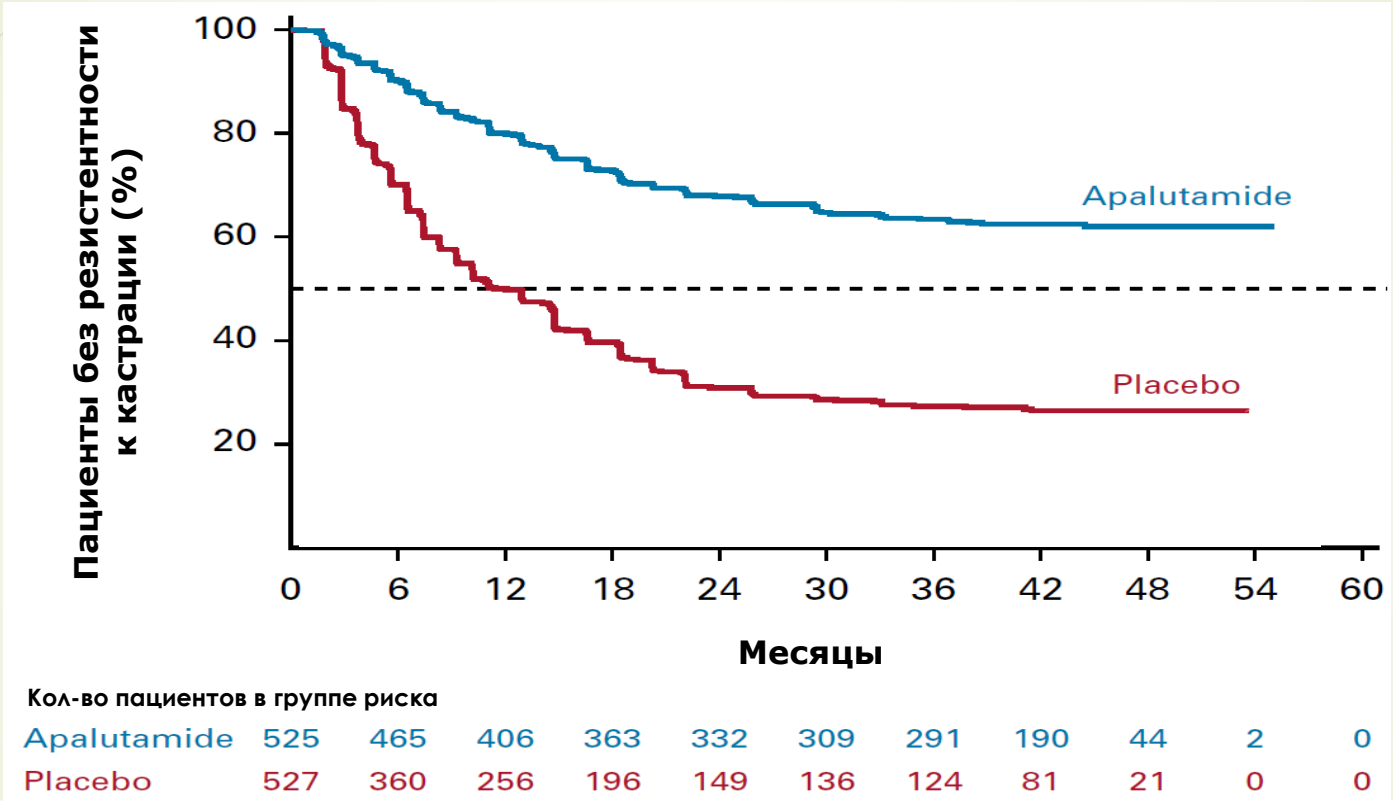


	События, n (%)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Апалутамид + АДТ	138 (26.3)	НД (НД до НД)
Плацебо + АДТ	344 (65.3)	12.9 (10.2 до 14.8)
ОР 0.27 (95% ДИ, 0.22-0.33) *P*<0.0001*		

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Апалутамид + АДТ снизили риск развития резистентности к кастрации на 66% и задержали развитие резистентности к кастрации

Время до развития кастрационной резистентности, Финальный анализ



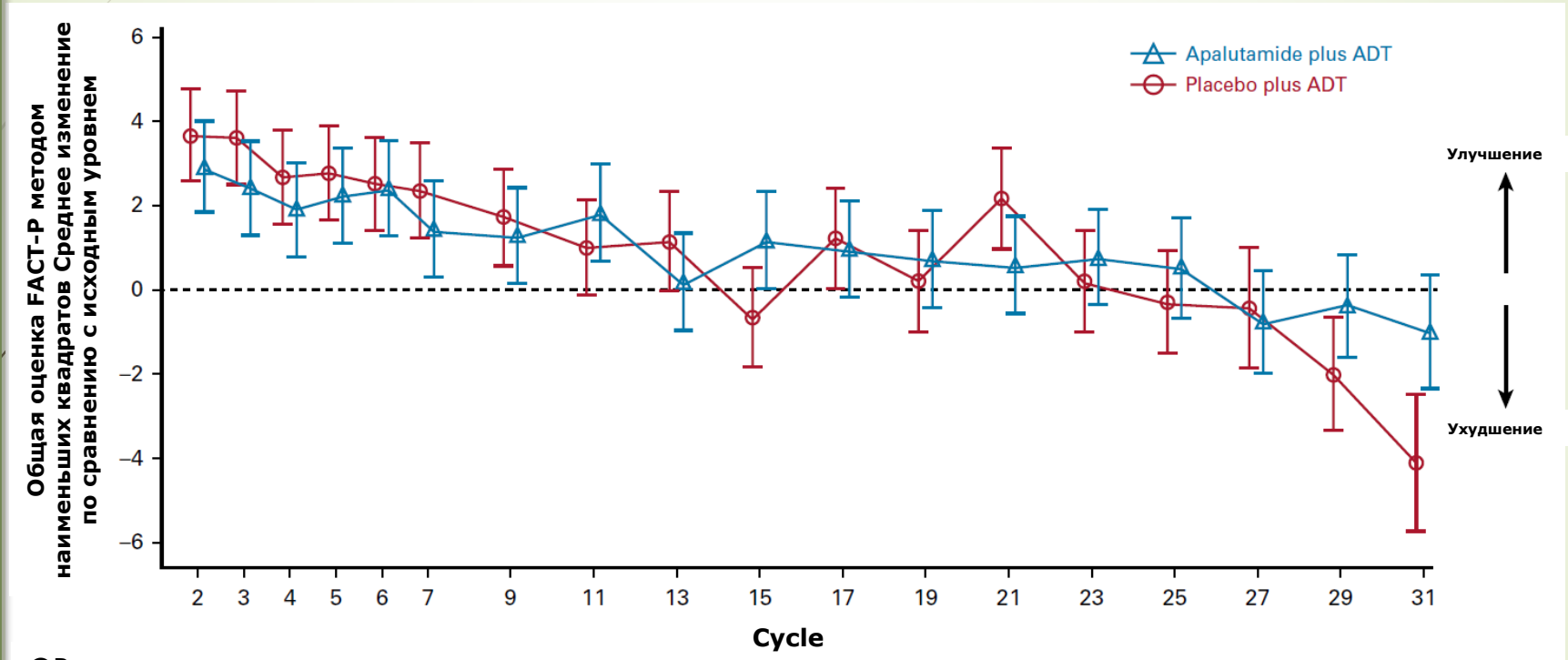
	События, n (%)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Апалутамид + АДТ	191 (36.4)	НД (НД до НД)
Плацебо + АДТ	375 (71.2)	11.4 (10.1 to 14.7)
ОР 0.34 (95% ДИ, 0.29-0.41) *P*<0.0001*		

*Эти конечные точки не корректировались для множественных сравнений. Следовательно, отображаемые p-значения являются номинальными, и статистическая значимость не установлена.

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Связанное со здоровьем качество жизни поддерживалось с помощью Апалутамида + АДТ

Среднее изменение общего балла FACT-P по сравнению с исходным уровнем*



ОР:

Apalutamide	357	349	348	341	332	314	305	301	297	277	265	253	250	244	224	148	165	103
Placebo	366	359	355	348	334	300	310	286	262	245	215	194	189	180	159	82	104	54

*Необработанные баллы FACT-P варьируются от 0 до 156, причем более высокие баллы указывают на более благоприятное качество жизни, связанное со здоровьем; изменение общего балла FACT-P на 6-10 пунктов было бы минимально важным различием.

FACT-P, Функциональная оценка терапии рака простаты.

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Выводы

- Первый промежуточный анализ фазы III рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TITAN показал, что Апалутамид + АДТ значительно улучшает ОВ и ВБРП у пациентов с мгЧРПЖ по сравнению только с АДТ.
- Окончательный анализ TITAN подтвердил, что, несмотря на перевод части пациентов с Плацебо на Апалутамид, Апалутамид + АДТ улучшил показатели ОВ, замедлил развитие резистентности к кастрации и симптоматическое прогрессирование, поддерживал Качество жизни связанное со здоровьем (HRQoL) и имел стабильный профиль безопасности у обширной популяции пациентов с мгЧРПЖ.
- Преимущество комбинационного режима было достоверно подтверждено другими конечными точками эффективности, включая отсрочку в развитии кастрационной резистентности и увеличение времени ВБП2.
- Апалутамид + АДТ имеет оптимальный профиль безопасности, подтвержденный длительным периодом наблюдения более 3.5 лет.
- **Финальные результаты подтверждают целесообразность добавления Апалутамида к АДТ для достижения оптимальных терапевтических результатов у пациентов с мгЧРПЖ.**

Chi KM, et al. *J Clin Oncol.* 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488

Спасибо за внимание!!!