

Непрямое сравнение эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела

П.В. Мазин, Н.К. Мазина

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 610998 Киров, ул. Карла Маркса, 112

Контакты: Надежда Константиновна Мазина espmaz@kirovgma.ru

Введение. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПЖ) является распространенным тяжелым заболеванием во многих странах мира. В последнее время появились такие инновационные препараты, как энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел.

Цель исследования — прямое сравнение клинической эффективности и безопасности применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела как препаратов 2-й линии терапии после использования доцетаксела для лечения КРПЖ, по данным зарубежной литературы.

Материалы и методы. Выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности указанных препаратов по объединенным материалам регистрационных и независимых ретроспективных исследований. Были отобраны 13 статей, из них: исследования эффективности и безопасности энзалутамида — 2 работы; абиратерона — 7; кабазитаксела — 3; ортеронела — 1.

Результаты. Наиболее высокая вероятность снижения уровня простатического специфического антигена на 50 % и более, а также уменьшения поражения мягких тканей по системе Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) характерна для энзалутамида. В отношении шансов наступления нежелательных явлений энзалутамид и абиратерон не имели существенных различий от контрольных групп, кабазитаксел же увеличивал шансы наступления нежелательных явлений, особенно гематологического характера.

Заключение. Энзалутамид в режиме терапии 2-й линии после доцетаксела при метастатическом КРПЖ превосходит абиратерон и кабазитаксел по частоте снижения уровня простатического специфического антигена, что подтверждено прямым сравнением обобщенных групп. Энзалутамид безопаснее кабазитаксела и отличается от абиратерона отсутствием ряда нежелательных явлений.

Ключевые слова: энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, прямое сравнение, метаанализ, медиана общей выживаемости

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-91-100

Efficacy and safety of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel treatment of castration-resistant prostate cancer: meta-analysis data

P.V. Mazin, N.K. Mazina

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 112 Karla Marksa St., Kirov 610998, Russia

Background. Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is wide-spread severe disease in many regions of the world. Enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel have been recently registered for the treatment of this condition.

Objective: to perform indirect comparison of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel efficacy and safety in 2nd line “post-docetaxel” treatment of CRPC according to published clinical data.

Materials and methods. Indirect comparison was undertaken to extract efficacy and safety parameters of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel from integrated registration pivotal trials and independent retrospective studies. 13 articles were selected: enzalutamide — 2, abiraterone — 7, cabazitaxel — 3 and orteronel 1 article.

Results. Enzalutamide had highest chances of prostatic specific antigen response (50 % and more decline from baseline) and highest chances of Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) soft-tissue objective response. Chances of enzalutamide and abiraterone adverse effects did not have serious difference from control groups in pivotal trials. Cabazitaxel increased adverse effects chances, mostly hematological adverse effects.

Conclusion. Treatment with enzalutamide of CRPC in 2nd line “post-docetaxel” provided best parameters of prostatic specific antigen response. Enzalutamide is safer than cabazitaxel and does not have several adverse events typical for abiraterone.

Key words: enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, castration-resistant prostate cancer, indirect comparison, meta-analysis, overall survival mediana

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости в общей популяции и 2-е место по разновидности выявляемого рака среди мужчин. В 2012 г. данное заболевание стало причиной около 307 тыс. летальных исходов во всем мире [1, 2]. В США и других странах с достаточной монетизацией системы здравоохранения РПЖ выявляется на ранних стадиях, и пациентам своевременно проводят радикальное хирургическое или радиологическое лечение. Однако даже после этого в 20–30 % случаев через 2 года после постановки диагноза заболевание прогрессирует до метастатических и резистентных к гормональной терапии форм [3].

В России за 2016 г. был выявлен 38 371 новый случай РПЖ. При этом с 2006 по 2016 г. первичная заболеваемость увеличилась в 2,1 раза (с 18,09 до 38,37 тыс. новых случаев в год), а распространенность — в 2,2 раза [4]. Если показатели смертности от всех злокачественных заболеваний в последние годы имеют тенденцию к снижению, то смертность от РПЖ возрастает — с 2006 по 2016 г. она увеличилась с 10,08 до 12,23 на 100 тыс. населения [4]. Эпидемиологическая специфика России отличается от западной еще и тем, что большинство впервые выявленных случаев РПЖ в нашей стране диагностируют на стадии местно-распространенного (III стадия — 25,1 %) и метастатического (IV стадия — 17,4 %) процесса [4]. В отдельных регионах России доля выявления РПЖ в запущенных (III–IV) стадиях может достигать 77,3 % [5, 6].

Преобладание запущенных форм злокачественных новообразований предстательной железы характерно для стран со слабой монетизацией системы здравоохранения. В развитых странах Европы и Северной Америки кастрационно-резистентная форма РПЖ (КРРПЖ) развивается у 10–20 % больных в течение 5 лет после диагностирования заболевания [7, 8]. В нашей стране нет достоверных сведений об эпидемиологии КРРПЖ, однако, по некоторым данным, до 20 % выявляемых случаев этой патологии уже изначально резистентны к гормонотерапии [9, 10]. Средний срок развития устойчивости РПЖ к андрогендепривационной терапии составляет, по некоторым данным, около 2 лет [11].

Другой особенностью подходов к лечению РПЖ в развивающихся странах является недостаток средств для раннего и массового применения современных дорогостоящих лекарственных препаратов (энзалутамид, абиратерон и др.) в 1-й линии терапии метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ). Следовательно, преобладающей и наиболее экономически доступной стратегией терапии мКРРПЖ для регионов с дефицитом бюджета системы здравоохранения оказывается общепризнанная с 2004 г. последовательность:

андрогендепривационная терапия — 1-я линия химиотерапии (доцетаксел + гормоны или дексаметазон изолированно при низких показателях индекса по шкале Карновского) — терапия гормональными препаратами последнего поколения при резистентности к доцетакселу. При таком алгоритме 1-я линия терапии мКРРПЖ обходится гораздо дешевле, чем 2-я [12].

Энзалутамид — селективный антиандроген 2-го поколения с большим (в среднем, 5,8 сут после однократного перорального приема) периодом полувыведения. Эта особенность позволяет дозировать прием энзалутамида в наиболее удобном для пациента режиме — 1 раз в сутки. Механизм действия подразумевает полную блокаду пути передачи сигнала андрогеновых рецепторов: высокоафинная антагонистическая блокада андрогенного рецептора путем связывания с ним, нарушение андрогенно-ядерной транслокации и сопряжения с ДНК, индукция апоптоза. При блокаде андрогенового рецептора, пребывающего в состоянии гиперэкспрессии, энзалутамид не имеет промежуточной активности агониста [13]. Являясь одним из самых удачных препаратов в своем классе, энзалутамид, в отличие от абиратерона, не требует сопутствующего приема преднизолона. Также не требуется дорогостоящей инфраструктуры, необходимой при работе с такими изотопами, как радий-223.

Несмотря на то, что доцетаксел по-прежнему широко используется при химиотерапии КРРПЖ, в последние годы онкоурологи развитых стран все чаще предпочитают начинать лечение данного заболевания с назначения абиратерона или энзалутамида, резервируя возможность применения доцетаксела во 2-й и последующих линиях терапии [12, 14]. С учетом довольно высоких параметров порога готовности платить, свойственных для США, Японии и стран Западной Европы [15], это возможно не только с медицинской, но и с финансовой точки зрения. С другой стороны, происходит отчетливый сдвиг к более раннему включению доцетаксела в схемы лечения гормоночувствительного РПЖ — у пациентов с впервые выявленным мКРРПЖ с высокой степенью распространенности процесса [12]. Таким образом, для стран с развитой экономикой ситуация, когда абиратерон и энзалутамид у больных мКРРПЖ назначались во 2-й линии терапии после доцетаксела, теряет актуальность. В случаях недостаточного финансирования здравоохранения использование доцетаксела в 1-й линии терапии мКРРПЖ, наоборот, становится все более экономически привлекательным.

Появление развернутых независимых ретроспективных или даже контролируемых рандомизированных исследований режима лечения мКРРПЖ «доцетаксел—абиратерон/энзалутамид» в ближайшие годы все более сомнительно, поскольку развитые страны

от него отходят, а в развивающихся странах с дефицитным бюджетом здравоохранения отсутствует необходимая исследовательская инфраструктура. Перечисленные обстоятельства в ближайшие годы осложняют проведение развернутых прямых метаанализов по схеме «энзалутамид — пост/доцетаксел», что повышает доказательную ценность статистического моделирования в виде непрямого сравнения [16] по данному вопросу.

Цель исследования — сопоставление обобщенных характеристик клинической эффективности и безопасности применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела как препаратов 2-й линии терапии после использования доцетаксела для лечения КРРПЖ, по данным зарубежной литературы.

Материалы и методы

В доступных открытых базах зарубежной научной медицинской периодической литературы было отобрано несколько типов публикаций о клинических исследованиях препаратов 2-й линии для лечения КРРПЖ после прогрессирования заболевания на фоне применения доцетаксела.

- Публикации по использованию абиратерона. Помимо результатов регистрационного исследования COU-AA-301 K. Fizazi и соавт. и дополняющей его статьи С. J. Logothetis и соавт. [17, 18], к настоящему моменту доступно большое количество независимых ретроспективных работ по назначениям этого лекарственного средства у больных тяжелыми формами КРРПЖ в Бельгии, Франции, Канаде, Италии и других странах [19–22]. Для сравнения были отобраны 7 статей [17–23], в которых сопоставление конечных точек с таковыми из ключевых исследований, на наш взгляд, методологически наиболее корректно.
- Статьи, посвященные применению препарата энзалутамид, для которого кроме работы Н. Scher и соавт. по итогам крупного регистрационного исследования III фазы AFFIRM [24] оказалась доступна лишь независимая работа R. Nadal и соавт. [25].
- Группа методологически сходных статей по использованию кабазитаксела после доцетаксела, в которую вошли отчет J.S. de Bono и соавт. об итогах контролируемого рандомизированного исследования III фазы TROPIC, а также еще 2 публикации онкоурологов из Испании и Турции [26–28].
- Поскольку дизайн исследования TROPIC [1] существенно отличался от AFFIRM [17] и COU-AA-301 [24] конструкцией групп сравнения (в соответствующем контролируемом исследовании кабазитаксел сравнивали

с митоксантроном, а не с плацебо [26]), для не прямых сравнительных тестов результаты анализа контрольной группы из статьи J.S. de Bono [26] оказалось невозможно использовать. Для того чтобы синтетическая/итоговая группа плацебо по своей гетерогенности максимально соответствовала условиям реальной практики, в дополнение к контрольным группам исследований AFFIRM [24] и COU-AA-301 [17] были использованы данные контрольной группы из методологически сходного исследования TAK-700 по испытаниям ортеронела после доцетаксела [29].

В общей сложности для достижения целей настоящей работы были отобраны 13 статей: исследования эффективности и безопасности энзалутамида — 2, абиратерона — 7, кабазитаксела — 3 и ортеронела — 1.

Анализ эффективности терапии 2-й линии после применения доцетаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы по данным доступных публикаций

Наиболее воспроизводимыми конечными точками в регистрационных контролируемых и независимых ретроспективных исследованиях, с результатами которых отобраны публикации для углубленного статистического анализа, являются:

- медиана общей выживаемости (показатель доступен для анализа в 11 из 13 отобранных публикаций) [17, 19–26, 28, 29];
- доля пациентов со снижением уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50 % и более (в 9 из 13 отобранных публикаций) [17, 19, 20, 22–27];
- доля пациентов с признаками уменьшения поражения мягких тканей по системе Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST, версия 1.1) (в 4 из 13 отобранных публикаций) [17, 24, 26, 29].

В целях нивелирования вероятных ошибок на этапе дизайна/рандомизации ключевых регистрационных исследований, увеличения гетерогенности и приближения к условиям реальной клинической практики из групп плацебо 3 регистрационных исследований AFFIRM, COU-AA-301 и TAK-700 для сравнительных статистических тестов была создана объединенная плацебо-группа численностью 1162 пациента. Значения показателей конечных точек частотного типа в этой группе были усреднены по численности входящих подгрупп. Впоследствии эта интегрированная плацебо-группа выступила основой для сравнительной оценки эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела.

По показателю общей выживаемости оценки отношения шансов (ОШ) исходов с выстраиванием графиков в виде диаграмм [30] с 95 % доверительными интервалами были сделаны на основании данных оригинальных подгрупп 3 исследований [17, 24, 26] без каких-либо дополнительных объединений.

Таким образом, сопоставление объединенных групп из публикаций по энзалутамиду [24, 25], абиратерону [17–23] и кабазитакселу [26–28] с объединенной плацебо-группой [17, 24, 29] было предпринято в режиме непрямого сравнения [16, 31].

Анализ безопасности по данным доступных публикаций

Энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел обладают разными профилями безопасности из-за различий в спектре нежелательных явлений (НЯ), многие из которых качественно не сопоставимы. Неоднородность в дизайне учета НЯ при проведении регистрационных исследований TROPIC [26], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [24] предопределила невозможность конструирования обобщенных групп для метаанализа либо анализа не прямых сравнений НЯ. Поэтому все ОШ наступления НЯ вычисляли из сравнения экспериментальных и контрольных групп оригинальных исследований.

По результатам исследования AFFIRM энзалутамид отличился наименьшим перечнем зарегистрированных НЯ [24] по сравнению с абиратероном [17] и кабазитакселом [26]. При этом тяжелые НЯ, летальные исходы и отказы от лечения по причине возникновения НЯ чаще наблюдали в группе плацебо исследования AFFIRM. Болевой синдром при этом фиксировали не развернуто, его отмечали только как «скелетно-мышечную боль» и «головную боль». Специфическими НЯ терапии энзалутамидом были повышение уровня печеночных ферментов, сердечно-сосудистые осложнения и судороги, при этом НЯ со стороны системы кроветворения или инфекции не зарегистрированы.

В исследованиях TROPIC [26] и COU-AA-301 [17] спектр фиксируемых НЯ был обширней. В частности, в обеих работах отмечали такие снижающие качество жизни НЯ, как тошнота и рвота. Болевой синдром был представлен более подробно и дифференцировался на боль в спине, конечностях, костях, животе, суставах и нелокализованную боль. Также в этих исследованиях фиксировали пирексию, фебрильную нейтропению и мочеполовую инфекцию, которые могли быть индикатором серьезных осложнений, что не исключало назначение антибиотиков. Несмотря на то, что анемия, тромбоцитопения и нейтропения более специфичны для химиотерапии кабазитакселом, в исследовании COU-AA-301 [17] этим НЯ также было уделено должное внимание.

Если серьезную гематологическую токсичность регистрировали в основном при назначении

кабазитаксела, то специфическим недостатком применения абиратерона, присущим только этому препарату, являлся риск развития НЯ минералокортикоидного типа (гипокалиемия, отеки и нарушения сердечного ритма). Все эти НЯ были отражены в протоколе COU-AA-301 [17].

С учетом перечисленных фактов для унификации представления и сравнения шансов возникновения НЯ было предпринято следующее. Все болевые НЯ объединили в показатель «скелетно-мышечная боль», при этом для статистических расчетов использовали самый высокий показатель (для исследований COU-AA-301 и TROPIC – «боль в спине»). Поскольку по материалам публикаций невозможно было выявить процент сочетанных манифестаций болевых симптомов, допустили, что наибольшая частота одного из них поглощает более редкие болевые проявления.

Показатель «нелокализованная боль» в COU-AA-301 и TROPIC объединили с показателем «головная боль», который фиксировали в рамках исследования AFFIRM. В статистические расчеты включали самый частый из этих 2 показателей с поглощением более редкого. Таким же образом были унифицированы показатели «приливы» и «пирексия».

Ввиду принципиальной несравнимости систем учета контроля боли, выбранными организаторами COU-AA-301 и TROPIC, с балльным вопросником FACT-P, которому отдали предпочтение в исследовании AFFIRM, выкладки по влиянию лечения на шансы улучшения качества жизни пациентов не приводятся.

Непрямое сопоставление эффективности препаратов энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел в режиме 2-й линии химиотерапии после применения доцетаксела в лечении распространенного кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Наиболее близкое к условиям реальной практики не прямое сопоставление результатов использования энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела в режиме 2-й линии после применения доцетаксела при лечении мКРПЖ оказалось возможно по 2 показателям: доле пациентов со снижением уровня ПСА на 50 % и более и доле пациентов с признаками уменьшения поражения мягких тканей по радиологическим данным.

Для осуществления этого непрямого сравнения была выполнена оценка ОШ наступления заданного исхода в нескольких объединенных группах. Так, плацебо-контингент был обобщен из плацебо-групп 3 регистрационных исследований [17, 24, 29]. Объединенная группа для анализа показателя «снижение ПСА на 50 % и более» в случае энзалутамида была составлена из данных 2 исследований – Н. Scher и соавт. и R. Nadal и соавт. [24, 25], в случае абиратерона – из материалов 5 исследований [3–5, 10, 13], в случае

кабазитаксела — из материалов 2 исследований [26, 27]. Данных по конечной точке «уменьшение поражения мягких тканей» было обнаружено гораздо меньше — по 1 исследованию для энзалутамида [24], абиратерона [17] и кабазитаксела [26].

Непрямое сравнение всех составных контингентов с объединенной плацебо-группой по обоим показателям представлено на рис. 1. Видно, что наиболее высокие шансы снижения уровня ПСА у больных КРРПЖ имеются при лечении энзалутамидом (lgОШ 14,9). Шансы наступления такого положительного эффекта

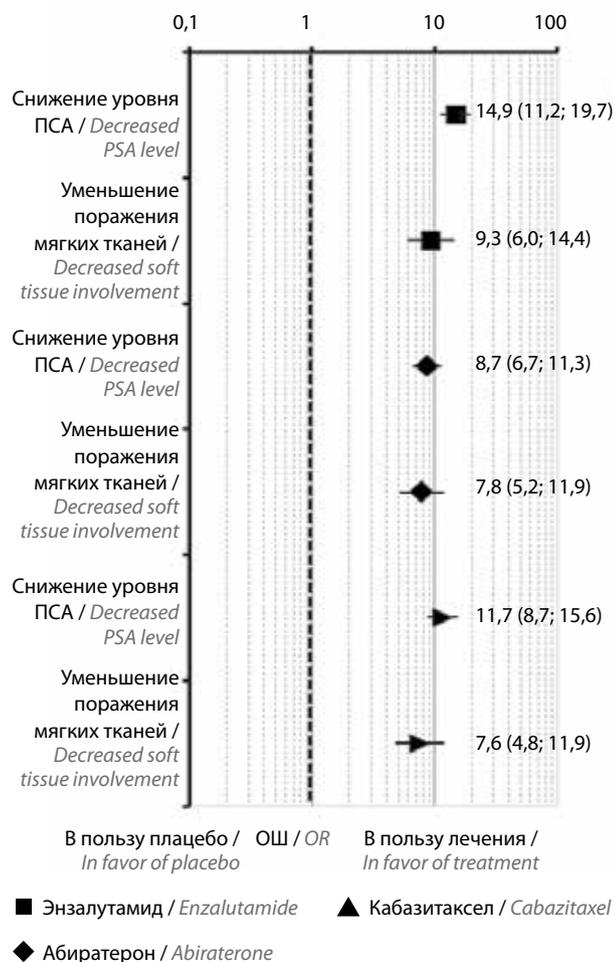


Рис. 1. ОШ наступления положительного исхода при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы энзалутамидом, абиратероном и кабазитакселем по критериям «снижение уровня ПСА» и «поражение мягких тканей». Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; пунктиром со значением lgОШ 1 обозначен уровень отсутствия различий между группами сравнения. Значения справа — lgОШ [95 % доверительный интервал]. Здесь и на рис. 2–5: ОШ — отношение шансов; ПСА — простатический специфический антиген

при лечении кабазитакселем существенно ниже, однако превосходят вероятность снижения уровня ПСА при терапии абиратероном.

По системе RECIST шансы уменьшения поражения мягких тканей при лечении абиратероном и кабазитакселем были сопоставимы, при этом существенно уступая аналогичному показателю терапии энзалутамидом.

Сравнительный анализ частотных характеристик параметров клинической эффективности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела выявил сходные тенденции соотношений выживаемости, уменьшения уровня ПСА >50 % и поражения мягких тканей: во всех случаях применения инновационных препаратов фиксировалось повышение клинической эффективности по сравнению с группой плацебо. В сравнительном анализе с контрольной группой, получавшей одинаковую терапию, использовали частотные характеристики эффективности препаратов, представленные в публикациях по результатам рандомизированных клинических исследований III фазы COU-AA-301 [17], TROPIC [26] и AFFIRM [24] сходного дизайна (рис. 2).

Видно, что по ОШ выживаемости пациентов за 9 мес эффективность препаратов практически не различилась. По lgОШ выживаемости за 12 мес эффективность абиратерона была несколько выше, чем у 2 других препаратов, тогда как по lgОШ выживаемости за 18 мес эффективность энзалутамида оказалась наиболее высоким (количественные данные по группам сравнения были указаны авторами публикаций под кривыми выживаемости).

Такой же феномен превосходства lgОШ по уменьшению поражения мягких тканей наблюдался на фоне использования энзалутамида. Таким образом, при классическом алгоритме прямого сравнительного метаанализа унифицированного показателя эффективности lgОШ и его 95 % доверительного интервала, наряду со сходством ряда параметров, можно еще раз убедиться в положительных отличительных чертах энзалутамида.

Сопоставление безопасности препаратов энзалутамид, абиратерон и кабазитаксел во 2-й линии терапии после использования доцетаксела в лечении распространенного кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Оценку шансов возникновения НЯ из-за приема препаратов и благоприятного течения терапии без НЯ осуществляли на основании опубликованных данных по регистрационным рандомизированным клиническим исследованиям III фазы COU-AA-301 [17], TROPIC [26] и AFFIRM [24]. Результаты представлены в виде диаграмм в координатах логарифмической шкалы отдельно для НЯ любой степени тяжести и для тяжелых НЯ III степени тяжести и выше.

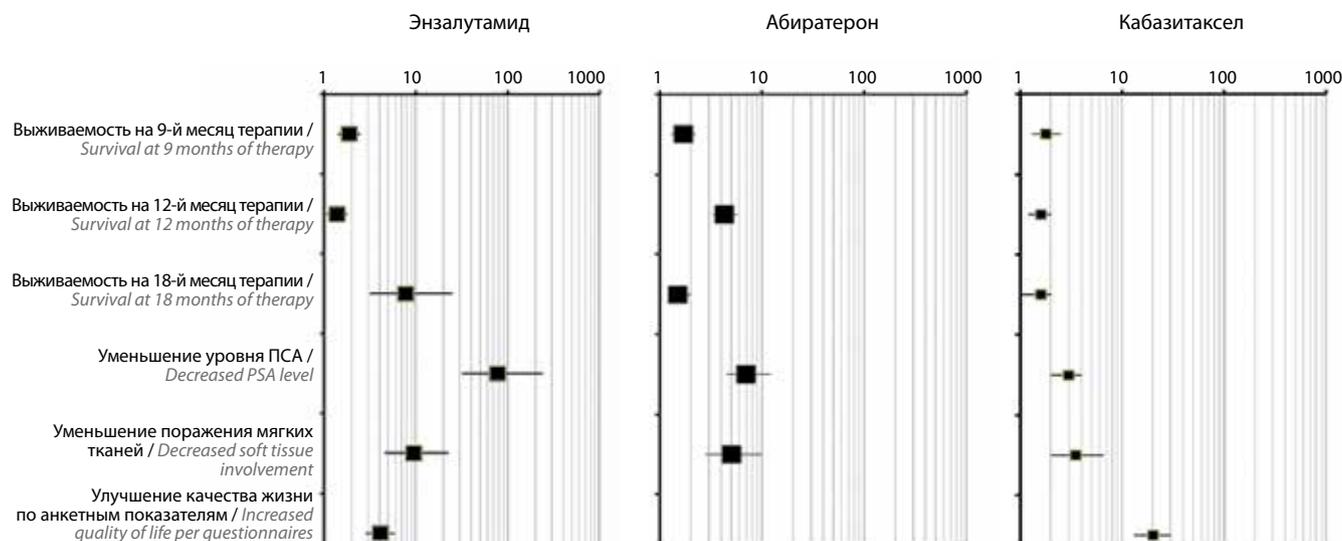


Рис. 2. Сравнительный анализ клинической эффективности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела по результатам рандомизированных клинических исследований с группами контроля, получавшими одинаковую терапию (медикаментозное сопровождение + преднизолон), по опубликованным данным [1, 5, 11]. Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; значение lgОШ 1 означает, что клинические эффекты в группах сравнения одинаковые; площадь точек соответствует числу пациентов, участвующих в исследовании; сдвиг ОШ положительного эффекта вправо отображает клиническую эффективность в пользу лечения указанным инновационным препаратом. Уменьшение поражения мягких тканей – положительная радиологическая динамика по системе RECIST

Fig. 2. Comparative analysis of clinical effectiveness of enzalutamide, abiraterone, and cabazitaxel based on randomized clinical trials with control groups receiving the same therapy (drug management + prednisolone), per the published data [1, 5, 11]. X-axis is logarithmic; lgOR 1 value means that clinical effects in the compared groups are the same; point area corresponds to the number of patients in the study; positive effect's OR shift to the right reflects clinical effectiveness in favor of treatment with the corresponding innovative drug. Decreased soft tissue involvement – positive radiological dynamics per the RECIST guideline

Прием энзалутамида был сопряжен с несколько меньшими шансами отказа от лечения по причине возникновения НЯ любой степени тяжести и смерти из-за НЯ (рис. 3). Это связано, в основном, с низкой частотой развития серьезных сердечно-сосудистых НЯ, которая, по данным Н. Scher и соавт. [24], была сопоставима при использовании энзалутамида и плацебо. Шансы терапии без основных снижающих качество жизни НЯ любой степени тяжести (диарея, скелетно-мышечные боли) были выше в группе плацебо. Приливы и головные/нелокализованные боли имели высокую статистическую достоверность превосходства шансов наступления в группе энзалутамида.

ОШ возникновения тяжелых НЯ III степени тяжести и выше по причине приема энзалутамида имело сходную картину, только с меньшей статистической значимостью (см. рис. 3). С увеличением степени тяжести кардинально изменилось лишь ОШ отказа от лечения по причине НЯ: в группе плацебо оно стало меньше, чем в группе энзалутамида.

В рамках регистрационного исследовательского проекта COU-AA-301 К. Fizazi и соавт. представили более детализированные данные по НЯ терапии препаратом абиратерон [17]. Диаграммы ОШ благоприятного курса лечения без НЯ на логарифмической шкале представлены на рис. 4 отдельно для побочных явлений любой степени тяжести и для тяжелых НЯ III степени тяжести и выше. Наилучшая поддержива-

ющая терапия в группе плацебо имела более высокие шансы привести к отказу от продолжения курса лечения по сравнению с абиратероном.

Констипация, а также незначительные скелетные боли и гематологические расстройства легкой степени тяжести также выглядели менее вероятными для пациентов, принимавших абиратерон. Тем не менее диарея, инфекционные осложнения и отеки с достоверно более высокими шансами осложняли лечение больных, которым назначали абиратерон. Гипокалиемия и сердечные нарушения как незначительной, так и тяжелой (III и выше) степени тяжести с достоверно более высокими шансами возникали при приеме абиратерона.

Профиль безопасности кабазитаксела по логарифмической шкале оценки шансов наступления НЯ/благоприятного течения курса терапии без НЯ уступал контрольной группе при сравнении по подавляющему большинству параметров (рис. 5). Шансы наступления НЯ незначительной степени тяжести практически по всем возможным показателям статистически достоверно были меньше в контрольной группе. Это касалось различных проявлений болевого синдрома, желудочно-кишечных расстройств, инфекционных процессов, утомляемости и гематологических нарушений, а также таких интегральных характеристик, как «отказ от лечения/смерть из-за побочных явлений».

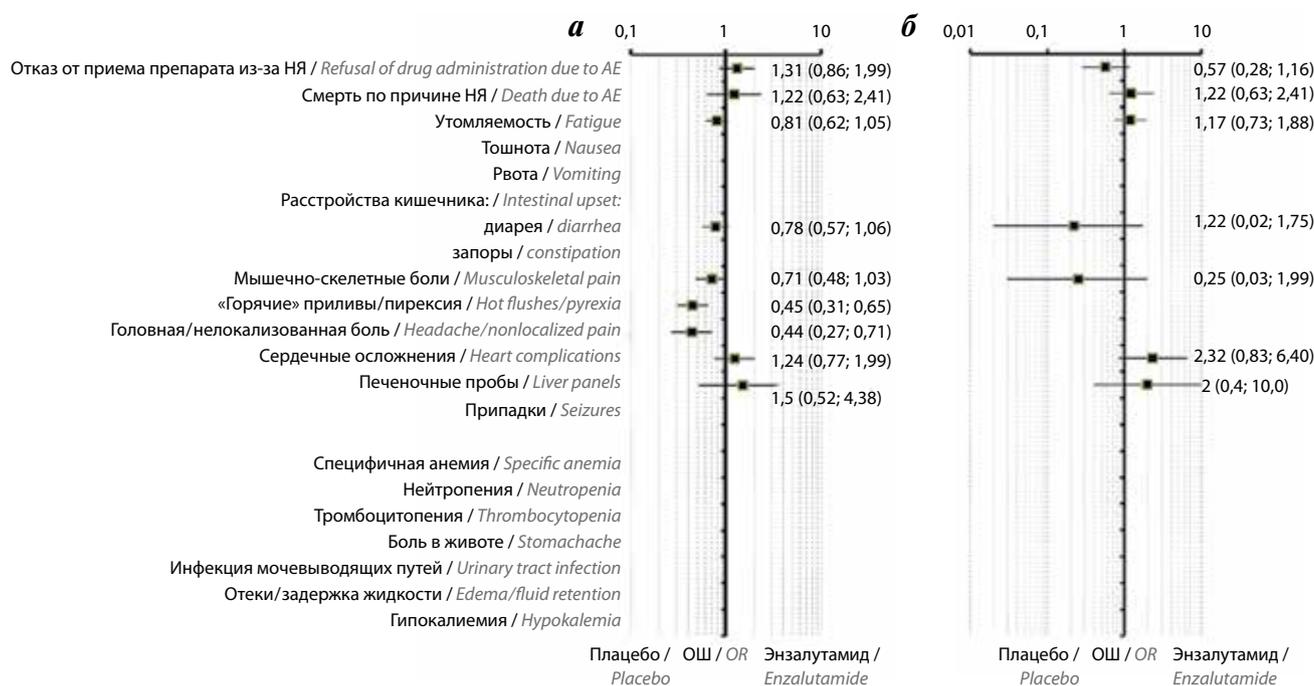


Рис. 3. ОШ курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы энзалутамидом. Ось абсцисс представлена в виде логарифмической шкалы; значение lgОШ 1 означает, что шансы НЯ в группах сравнения одинаковые; площадь точек соответствует числу пациентов, участвующих в исследовании; сдвиг lgОШ НЯ влево отображает клиническую эффективность при лечении указанным инновационным препаратом. Значения справа – lgОШ [95 % доверительный интервал]. Здесь и на рис. 4, 5: НЯ – нежелательные явления

Fig. 3. OR of a treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with enzalutamide. X-axis is logarithmic; logOR 1 value means that the chances of AE in the compared groups are the same; point area corresponds to the number of patients in the study; AE's logOR shift to the left reflects clinical effectiveness of treatment with the indicated innovative drug. Values on the right are logOR [95 % confidence interval]. Here and in Figures 4, 5: AE – adverse events

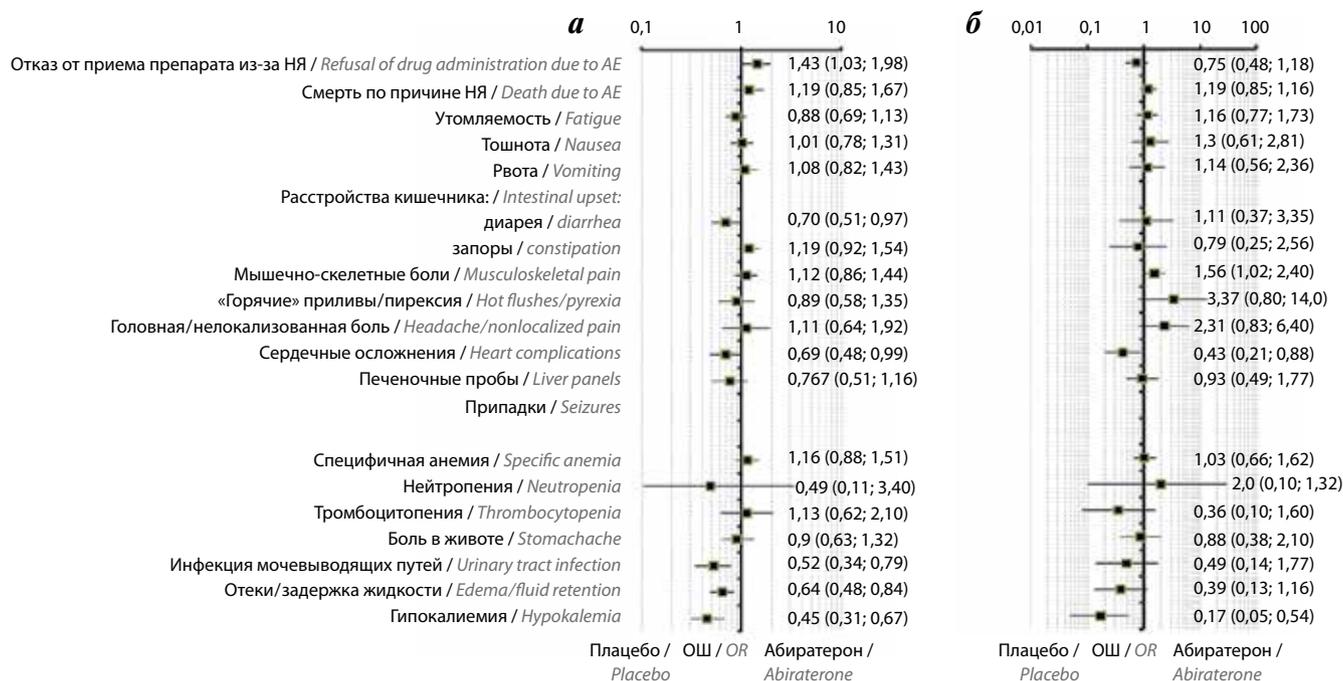


Рис. 4. ОШ благоприятного курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы абиратероном. Обозначения – как на рис. 3

Fig. 4. OR of a favorable treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with abiraterone. Notations are the same as in Fig. 3

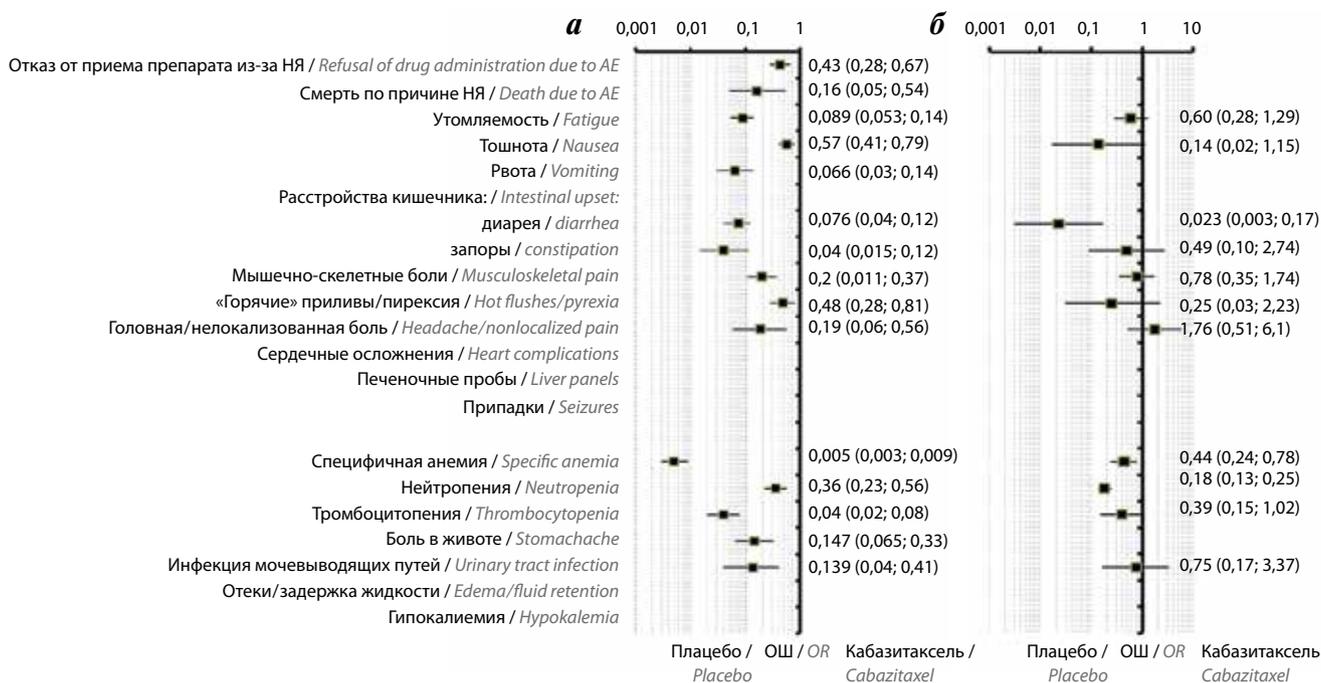


Рис. 5. ОШ благоприятного курса лечения без НЯ любой степени тяжести (а) и без НЯ III степени тяжести и выше (б) при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы кабазитакселом. Обозначения и подписи — как на рис. 3

Fig. 5. OR of a favorable treatment course without AEs of any severity (a) and without AEs of grade III severity or higher (b) in treatment of castration-resistant prostate cancer with cabazitaxel. Notations are the same as in Fig. 3

Шансы возникновения НЯ III степени тяжести и выше распределились менее значимо, а показатель «головные/нелокализованные боли» даже продемонстрировал слабую тенденцию проявляться в группе кабазитаксела с меньшими шансами. Однако диарея, угнетение красного и белого ростков крови, тромбоцитопении III степени тяжести и более осложняли терапию кабазитакселом достоверно чаще по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что в контрольной группе исследования TROPIC пациенты получали не плацебо, а митоксантрон, который сам по себе довольно токсичен [1].

Заключение

Энзалутамид в режиме терапии 2-й линии после применения доцетаксела при лечении мКРРПЖ превосходит конкурирующие препараты (абиратерон, кабазитаксел) по частоте снижения уровня ПСА более

чем на 50 %, что подтверждено непрямым сравнением обобщенных групп. По общей выживаемости, радиологически фиксируемому уменьшению поражения мягких тканей энзалутамид не уступает абиратерону и кабазитакселу.

Энзалутамид является препаратом с благоприятным профилем безопасности, превосходящим по ряду показателей наилучшую поддерживающую терапию в сочетании с плацебо. Энзалутамид выгодно отличается от абиратерона меньшей частотой развития кардиологических осложнений, отсутствием таких НЯ, как отеки и гипокалиемия. Энзалутамид превосходит по безопасности кабазитаксел в связи с отсутствием гематологических осложнений (нейтропении, анемии, тромбоцитопении), присущих кабазитакселу. Энзалутамид — единственное на сегодняшний день средство терапии мКРРПЖ, не требующее обязательного параллельного приема преднизолона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
2. Yoo S., Choi S., You D., Kim C.S. New drugs in prostate cancer. *Prostate Int* 2016;4(2):37–42. DOI: 10.1016/j.prn.2016.05.001. PMID: 27358841.
3. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):6–7. [Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer morbidity in Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2011;(2–3):6–7. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
5. Енгальчев Ф.Ш., Миронов М.А., Галкина Н.Г., Лямкин С.В. Статистические данные по раку простаты в Пензенской области за 2005–2009 годы. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов, 2010. Доступно по: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf). [Engalychev F.Sh., Mironov M.A., Galkina N.G., Lyamkin S.V. Statistical data on prostate cancer in Penza Region in 2005–2009. Proceedings of the V Congress of the Russian Association of Oncological Urology, 2010. Available at: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf) (In Russ.)].
6. Самойлик Б.М. Эпидемиологические аспекты рака предстательной железы в Краснодарском крае за период с 2000 по 2009 год. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов, 2010. Доступно по: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf). [Samoylik B.M. Epidemiological aspects of prostate cancer in the Krasnodar Region in the period from 2000 to 2009. Proceedings of the V Congress of the Russian Association of Oncological Urology, 2010. Available at: [www://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf](http://roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourologyinet27.file27.file.pdf) (In Russ.)].
7. Маркова А.С., Поликарпова С.Б., Камолов Б.Ш. и др. Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2015;(2):77–84. [Markova A.S., Polikarpova S.B., Kamolov B.Sh. et al. Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya = Cancer Urology* 2015;(2):77–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-77-84.
8. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
9. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(3):87–95. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D. Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):87–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95.
10. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;(2):78–83. [Babaev E.R., Matveev V.B., Volkova M.I. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy *Onkorurologiya = Cancer Urology* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
11. Алексеев Б.Я., Андриянов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2013;(1):34–42. [Alekseev B.Ya., Andrianov A.N. The possibilities and mechanisms of action of hormone therapy for castration-resistant prostate cancer. *Onkorurologiya = Cancer Urology* 2013;(1):34–42. (In Russ.)].
12. Petrioli R., Francini E., Roviello G. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol* 2015;6(5):99–103. DOI: 10.5306/wjco.v6.i5.99. PMID: 26468445.
13. Tran C., Ouk S., Clegg N. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787–90. DOI: 10.1126/science.1168175. PMID: 19359544.
14. Yamada Y., Matsubara N., Tabata K. et al. Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *BMC Res Notes* 2016;9(1):471. DOI: 10.1186/s13104-016-2279-9. PMID: 27756383.
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011;4(1):7–12. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries. *Farmakoeconomika = Pharmacoeconomics* 2011;4(1):7–12. (In Russ.)].
16. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2011;(3):9–12. [Goryaynov S.V., Rebrova O.Yu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i izbor = Medical Technologies. Assessment and Choice* 2011;(3):9–12. (In Russ.)].
17. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. PMID: 22995653.
18. Logothetis C.J., Basch E., Molina A. et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. PMID: 23142059.
19. Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. et al. Safety and clinical outcomes of patients treated with abiraterone acetate after docetaxel: results of the Italian Named Patient Programme. *BJU Int* 2015;115(5):764–71. DOI: 10.1111/bju.12857. PMID: 24988879.

20. Clayton R., Wu J., Heng D.Y. et al. A multicentre analysis of abiraterone acetate in Canadian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2014;8(9–10):583–90. DOI: 10.5489/cuaj.1891. PMID: 25295126.
21. Houédé N., Beuzeboc P., Gourgou S. et al. Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France. *BMC Cancer* 2015;15:222. DOI: 10.1186/s12885-015-1257-2. PMID: 25884302.
22. Van Praet C., Rottey S., Van Hende F. et al. Abiraterone acetate post-docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in the Belgian compassionate use program. *Urol Oncol* 2016;34(6): 254.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.12.017. PMID: 26850781.
23. Poon D.M., Chan K., Lee S.H. et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer – the unanticipated real-world clinical experience. *BMC Urology* 2016;16:12. DOI: 10.1186/s12894-016-0132-z. PMID: 27001043.
24. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
25. Nadal R., Zhang Z., Rahman H. et al. Clinical activity of enzalutamide in docetaxel-naïve and docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2014;74(15):1560–8. DOI: 10.1002/pros.22874. PMID: 25176007.
26. de Bono J.S., Oudard S., Ozquroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747): 1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
27. Castellano D., Antón Aparicio L.M., Esteban E. et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(9):1165–73. DOI: 10.1517/14740338.2014.939583. PMID: 25001524.
28. Süner A., Aydin D., Hacıoglu M.B. et al. Effectiveness and safety of cabazitaxel chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma on Turkish patients (The Anatolian Society of Medical Oncology). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(7):1238–43. PMID: 27097941.
29. Fizazi K., Jones R., Oudard S. et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after Docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015;33(7):723–31. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5119. PMID: 25624429.
30. WinPepi Portal – www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html.
31. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91. PMID: 9250266.

Статья поступила: 06.11.2017. Принята в печать: 19.12.2017.
 Article received: 06.11.2017. Accepted for publication: 19.12.2017.