

Непрямое сравнение эффективности и безопасности апалутамида и даролутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по результатам двух независимых исследований с поправкой на разницу между популяциями пациентов*

S. Chowdhury¹, S. Oudard², H. Uemura³, S. Joniau⁴, L. Dearden⁵, C. Capone⁶, S. van Sanden⁶, J. Diels⁶, B.A. Hadaschik⁷

¹Department of Medical Oncology, Guy's, King's, and St. Thomas' Hospitals; Лондон, Великобритания;

²Georges Pompidou Hospital, University of Paris; Париж, Франция;

³Yokohama City University Medical Center; Иокогама, Япония;

⁴University Hospitals Leuven; Левен, Бельгия;

⁵Janssen Global Services; Нью-Джерси, США;

⁶Janssen EMEA; Бурс, Бельгия;

⁷German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen; Эссен, Германия

Контакты: Simon Chowdhury simon.chowdhury@gstt.nhs.uk

Введение. Апалутамид и даролутамид являются ингибиторами андрогенных рецепторов нового поколения, которые продемонстрировали превосходную эффективность у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ). На сегодняшний день нет исследований по прямому сравнению этих 2 препаратов.

Цель исследования – не прямое сравнение эффективности и переносимости апалутамида и даролутамида.

Материалы и методы. Был применен метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SPARTAN (апалутамид + АДТ), которые были уравновешены по основным исходным клиническим параметрам, с опубликованными обобщенными данными исследования ARAMIS (даролутамид + АДТ) для их сопоставления. Для оценки всех конечных точек эффективности, включая выживаемость без метастазирования, повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА), выживаемость без прогрессирования, а также общую выживаемость, были рассчитаны отношения рисков (ОР) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Для оценки конечных точек по безопасности (частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений) рассчитывали отношения шансов.

Результаты. Перед уравновешиванием данных в исследованиях SPARTAN и ARAMIS наблюдались значимые различия по уровню ПСА (медиана 7,8 нг/мл против 9,2 нг/мл), числу пациентов со статусом 1 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (23 % против 31 %), частоте использования препаратов для модификации костной ткани (10 % против 4 %), медиане времени с момента установления первичного диагноза (94,9 мес против 85,4 мес) и числу пациентов из США (35 % против 12 %) и Европы (50 % против 64 %). После уравновешивания данных ($n = 455$) мы установили, что режим, включающий апалутамид + АДТ, с высокой долей вероятности более эффективен, чем даролутамид + АДТ, по выживаемости без метастазирования (98,3 %; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,51–0,98), повышению уровня ПСА (~100 %; ОР 0,46; 95 % ДИ 0,33–0,64) и выживаемости без прогрессирования (93,2 %; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,59–1,08). Показатели общей выживаемости и переносимости не различались значительно при сравнении групп апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ.

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Apalutamide compared with darolutamide for the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer: efficacy and tolerability in a matching-adjusted indirect comparison. Adv Ther 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01885-6>.

Заключение. Результаты анализа данных 2 важнейших исследований III фазы по неметастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы с помощью метода МАИС указывают на то, что апалутамид + АДТ является более эффективной схемой лечения, чем даролутамид + АДТ, по показателям выживаемости без прогрессирования и повышению уровня ПСА, в то время как общая выживаемость и профиль безопасности этих 2 режимов не различаются.

Регистрация исследований: ARAMIS, номер на ClinicalTrials.gov: NCT02200614; SPARTAN, номер на ClinicalTrials.gov: NCT01946204.

Ключевые слова: андрогендепривационная терапия, апалутамид, даролутамид, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, онкология

Для цитирования: Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. и др. Непрямое сравнение эффективности и безопасности апалутамида и даролутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по результатам двух независимых исследований с поправкой на разницу между популяциями пациентов. Онкоурология 2022;18(1):77–89. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-77-89.

Задачи исследования

- Апалутамид и даролутамид являются ингибиторами андрогенных рецепторов, одобренными для лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.
- В 2 ранее проведенных клинических испытаниях III фазы SPARTAN и ARAMIS продемонстрировано, что исследуемые в них режимы терапии (соответственно, апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ) значительно улучшали показатели выживаемости без метастазирования и общей выживаемости по сравнению с плацебо + АДТ.
- Характеристики пациентов в 2 исследованиях SPARTAN и ARAMIS отличались.
- Нам необходимо понимать эффективность сравнения результатов при отсутствии прямого сравнения этих препаратов в рамках клинического испытания.
- В исследовании применялся метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (МАИС), чтобы сопоставить эффективность и безопасность схем апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Результаты исследования

Наши результаты указывают на то, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, по выживаемости без метастазирования, выживаемости без прогрессирования и повышению уровня ПСА у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, в то время как общая выживаемость и профиль безопасности этих 2 режимов терапии сопоставимы.

Введение

Большинство схем лечения распространенного рака предстательной железы (РПЖ) включают хирургическую или медикаментозную кастрацию (андрогендепривационную терапию (АДТ)) [1]. Однако почти у всех пациентов со временем возникает резистентность к АДТ [2], что подтверждается развитием биохимического рецидива и более коротким временем удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА) [3]. Повышение концентрации ПСА при отсутствии рентгенологических признаков отдаленных метастазов при стандартной визуализации во время АДТ расценивается как развитие неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) [1]. Для лечения пациентов с нмКРРПЖ высокого риска были одобрены и рекомендованы для клинического применения 3 ингибитора андрогенных рецепторов нового поколения (апалутамид, энзалутамид и даролутамид), назначаемые в сочетании с АДТ (например, аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона) или после хирургической кастрации [4, 5]. Кроме этого, эффек-

тивность данных ингибиторов андрогенных рецепторов оценивалась у пациентов с нмКРРПЖ и временем удвоения ПСА ≤ 10 мес, следовательно, с высоким риском метастазов.

Каждый из ингибиторов андрогенных рецепторов нового поколения в комбинации с АДТ продемонстрировал статистически значимое увеличение выживаемости без метастазирования (ВБМ) (которая являлась первичной конечной точкой во всех регистрационных исследованиях) у пациентов с нмКРРПЖ высокого риска по сравнению с плацебо + АДТ [6–8].

Эффективность апалутамида и даролутамида оценивалась в рамках нескольких исследований. В частности, в одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы SPARTAN было установлено, что прием апалутамида + АДТ был ассоциирован со снижением риска метастазирования и смерти на 72 % по сравнению с плацебо + АДТ (отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,35; $p < 0,001$) [6]. Применение даролутамида + АДТ снижало риск метастазирования

и смерти на 59 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,50; $p < 0,001$), что было продемонстрировано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARAMIS [7]. В рамках этих 2 исследований вторичные конечные точки, такие как общая выживаемость (ОВ), анализировались в соответствии с правилами, определяемыми протоколом. Согласно первым результатам промежуточного анализа показатели ОВ в каждом из этих исследований демонстрировали последовательную тенденцию, но не достигли уровня статистической значимости, поскольку прошло недостаточно времени. Второй промежуточный анализ результатов SPARTAN показал снижение риска смерти на 25 % в группе апалутамида + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,59–0,96; $p = 0,0197$) [9]. Недавно были представлены окончательные результаты по ОВ, которые указывают на значительное увеличение ОВ при приеме как апалутамида, так и даролутамида, несмотря на кроссовер. Схема апалутамида + АДТ снижала риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,016$) [10], а применение даролутамида + АДТ обеспечивало снижение риска смерти на 31 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) [11].

На сегодняшний день не проводилось прямых проспективных интервенционных исследований по сравнению разных ингибиторов андрогенных рецепторов нового поколения при лечении пациентов с нмКРПЖ.

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ. Для того чтобы минимизировать популяционные различия, мы использовали метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) с применением байесовой сети.

Материалы и методы

Методологический подход [12, 13], примененный в настоящем исследовании (метод MAIC), был

аналогичен таковому, описанному в предыдущих публикациях [14, 15], и использовался для сравнения эффективности и переносимости препаратов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS.

Источники данных

Данные по апалутамиду были получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы SPARTAN (NCT01946204), которое проводилось в 332 центрах 26 стран [6]. В исследование были включены 1207 пациентов в возрасте старше 18 лет с нмКРПЖ, получавших АДТ, которые рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали апалутамид в дозе 240 мг/сут ($n = 806$; апалутамид + АДТ), пациенты 2-й группы – плацебо ($n = 401$; плацебо + АДТ).

Данные по даролутамиду были получены из опубликованных результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы ARAMIS (NCT02200614), которое проводилось в 409 центрах 36 стран и было направлено на сравнение эффективности и безопасности даролутамида + АДТ с плацебо + АДТ [7]. В общей сложности в исследование вошли 1509 взрослых мужчин с нмКРПЖ, которые были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали даролутамид в дозе 600 мг дважды в день ($n = 955$; даролутамид + АДТ), пациенты 2-й группы – плацебо ($n = 554$; плацебо + АДТ).

Основные определения и методы оценки конечных точек в SPARTAN и ARAMIS были нами пересмотрены, чтобы оценить сопоставимость конечных точек между этими 2 исследованиями. Дизайн исследований SPARTAN и ARAMIS, в том числе критерии включения, был в целом схож (табл. 1), за исключением того, что пациенты в исследовании ARAMIS должны были иметь базовый уровень ПСА не менее 2 нг/мл, в то время как для пациентов в исследовании SPARTAN не было указано никаких ограничений для исходного

Таблица 1. Сравнение дизайна исследований SPARTAN и ARAMIS

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
Исследуемый препарат (рандомизация)	Апалутамид 240 мг 1 раз в день + АДТ или плацебо + АДТ (2:1)	Даролутамид 600 мг 2 раза в день + АДТ или плацебо + АДТ (2:1)
АДТ	Продолжает получать ГнРГ	Продолжает получать ГнРГ
Основные критерии включения	Возраст ≥ 18 лет нмКРПЖ Время удвоения ПСА ≤ 10 мес Статус по шкале ECOG 0–1	Возраст ≥ 18 лет нмКРПЖ Время удвоения ПСА ≤ 10 мес Статус по шкале ECOG 0–1 Исходный уровень ПСА > 2 нг/мл

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
Основные критерии исключения	Наличие подтвержденных отдаленных метастазов, включая поражение центральной нервной системы и позвоночника или менингеальных структур	Наличие метастатических поражений в анамнезе в любое время или наличие метастазов на момент включения
	Симптоматическое местное или региональное заболевание, требующее медицинского вмешательства	Острая токсичность на фоне предыдущих методов лечения и процедур, не разрешенная до уровня В1 или исходного уровня к моменту рандомизации
	Предшествующее лечение ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения, ингибиторами CYP17, радиофармацевтическими препаратами, иммунотерапия либо применение любых других исследуемых препаратов для лечения нмКРПЖ	Предшествующее лечение ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения, другими исследуемыми ингибиторами андрогенных рецепторов или ингибиторами CYP17
	Применение препаратов, снижающих порог судорожных приступов; продуктов растительного или другого происхождения, которые могут снижать уровень ПСА; системных кортикостероидов или других средств, показанных для профилактики заболеваний костей; любого другого экспериментального препарата в другом клиническом исследовании	Применение эстрогенов, ингибиторов 5α-редуктазы, ингибиторов андрогенных рецепторов, системных кортикостероидов, терапии, направленной на остеокласты, или любого другого препарата, исследуемого в клиническом испытании
Первичная конечная точка	Выживаемость без метастазирования	Выживаемость без метастазирования
Ключевые вторичные конечные точки	Общая выживаемость	Общая выживаемость
	Время до симптоматической прогрессии	Время до первого симптоматического скелетного события
	Время до начала цитотоксической химиотерапии	Время до начала цитотоксической химиотерапии
	Выживаемость без прогрессирования	—
	Время до развития метастазов	—
	ФАСТ-Р и EQ-5D	Время до прогрессирования боли
Нежелательные явления	Безопасность и переносимость	
Визиты после включения в исследование для оценки безопасности и сообщаемых пациентом исходов лечения	Каждые 4 нед	Недели 2, 4 и 16, далее каждые 16 нед
Визиты после включения в исследование для оценки уровня ПСА	Каждые 4 нед	Каждые 16 нед
Планируемая длительность наблюдения	До 43 мес	До 72 мес
1-й промежуточный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	20,3 мес	17,9 мес

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
2-й промежуточный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	41 мес [9]	—
Финальный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	52 мес [10]	29 мес [11]

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; нмКРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D – EuroQol-5D; FACT-P – функциональная оценка терапии рака предстательной железы (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

уровня ПСА. Для того чтобы учесть это, мы исключили из нашего анализа всех пациентов SPARTAN с базовым уровнем ПСА <2 нг/мл.

Этическое разрешение было получено в рамках исследования SPARTAN. Данные по исследованию ARAMIS были получены из общедоступных источников. Этические комитеты участвующих учреждений одобрили протоколы исследований SPARTAN и ARAMIS, которые были проведены в соответствии с действующими принципами Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено от каждого участника до его включения в исследование.

Конечные точки исследования

В обоих исследованиях в качестве первичной конечной точки выбрана ВБМ, определяемая как время от момента рандомизации до первого обнаружения отдаленных метастазов с помощью методов визуализации (оценивалось независимым экспертом, вслепую, централизованно) или до смерти по любой причине. Обследование на предмет наличия метастазов проводилось одинаковыми методами (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов таза, брюшной полости и грудной клетки) и с одинаковой периодичностью (каждые 16 нед).

Вторичные конечные точки в каждом исследовании включали повышение уровня ПСА, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Все временные интервалы до наступления какого-либо оцениваемого события анализировали с помощью метода регрессии Кокса с расчетом ОР и 95 % ДИ.

Переносимость препаратов в обоих исследованиях оценивали путем регистрации любых, в том числе серьезных, нежелательных явлений с расчетом их частоты.

Регулярность посещений была разной в 2 исследованиях: 1 раз в месяц в SPARTAN и 1 раз в 3 мес в ARAMIS.

Результаты 1-го промежуточного анализа были использованы для сравнения эффективности апалутамида и даролутамида (т.е. ВБМ, повышения уровня ПСА и ВБП) и их переносимости. Для оценки ОВ использовали результаты как 1-го, так и 2-го промежуточного анализа исследования SPARTAN и сравнивали их с конечными результатами ARAMIS. Подобная стратегия использования промежуточных, а не окончательных результатов анализа SPARTAN была лучше с точки зрения времени наблюдения за пациентами и длительности воздействия активного лечения на пациентов в контрольной группе из-за кроссовера.

Статистический анализ данных

Сопоставимость результатов исследований ARAMIS и SPARTAN была достигнута путем обратного взвешивания вероятностей с помощью метода MAIC при использовании индивидуальных данных пациентов из SPARTAN и опубликованных обобщенных исходных данных ARAMIS. Этот шаг был направлен на оценку относительной эффективности апалутамида по сравнению с АДТ, если бы SPARTAN включило популяцию пациентов, аналогичную таковой в исследовании ARAMIS, а также на сравнение конечных точек эффективности и переносимости апалутамида или даролутамида. Анализ данных проводили с помощью SAS 9.4, R 3.5.0 и Winbugs 1.4.3.

Все клинически значимые исходные характеристики пациентов исследования ARAMIS, которые потенциально могли повлиять на относительные эффекты лечения, были учтены при объединении данных. Анализировали следующие исходные характеристики пациентов: возраст на момент включения, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, статус по шкале

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), использование препаратов, действующих на костную ткань, время с момента установки диагноза, уровень тестостерона, предшествующая гормональная терапия и регион проживания. Пациенты из исследования SPARTAN, у которых отсутствовала какая-либо из перечисленных характеристик, были исключены из общей выборки. Пациентам, включенным в SPARTAN, были присвоены веса таким образом, чтобы вес каждого пациента был равен их предполагаемым шансам быть включенными в SPARTAN против ARAMIS, а средневзвешенные или медианные исходные характеристики в SPARTAN близко соответствовали тем, которые указывались в ARAMIS. Веса были рассчитаны с помощью модели логистической регрессии для вероятности включения в SPARTAN по сравнению с ARAMIS, что оценивалось с использованием метода моментов [13].

Первый этап: пересчет отношений рисков и отношений шансов из исследования SPARTAN

В качестве 1-го этапа нами была проведена переоценка результатов сравнения между группами апалутамид + АДТ и плацебо + АДТ с использованием MAIC-взвешенной популяции пациентов SPARTAN. Регрессионный анализ Кокса с помощью надежной оценки дисперсии применяли для расчета ОР по каждому интересному с точки зрения эффективности временному показателю (время до наступления какого-либо события), а для оценки отношений шансов (ОШ) по всем конечным точкам переносимости использовали взвешенную логистическую регрессию. В обоих случаях анализировали MAIC-взвешенные данные исследования SPARTAN.

Второй этап: метаанализ с помощью байесовой сети

На 2-м этапе обновленные значения ОР и ОШ из SPARTAN, полученные на 1-м этапе, сравнивали с обобщенными данными из ARAMIS, чтобы оценить ОР (для конечных точек, связанных с эффективностью, в том числе ВБМ, повышения уровня ПСА, ВБП и ОВ)

и ОШ (для конечных точек, связанных с переносимостью, в том числе любых и серьезных нежелательных явлений) для групп апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ, что выполнялось с применением байесовой сети [13, 16], где АДТ использовалась в качестве общего компаратора в обоих исследованиях.

Из-за ограниченного числа исследований в области нейронных сетей представлены только модели с фиксированными эффектами, а модели со случайными эффектами не рассматривались вследствие отсутствия информации для оценки вариабельности между исследованиями. Все аналитические расчеты проводили в соответствии с методиками, описанными в документах технической поддержки подразделения поддержки принятия решений Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [17, 18]. Неинформативные априорные распределения вероятностей были выбраны на основе рекомендаций NICE.

Результаты

Исходные характеристики до сопоставления

Популяции пациентов обоих исследований были в целом сопоставимы по большинству клинически значимых исходных показателей (табл. 2). Однако у пациентов в SPARTAN была более низкая исходная медиана уровня ПСА (7,8 нг/мл против 9,2 нг/мл), большая медиана времени с момента первоначального диагноза (95 мес против 86 мес), а также более высокий медианный уровень тестостерона (0,8 нмоль/л против 0,6 нмоль/л) по сравнению с пациентами в ARAMIS (см. табл. 2). Кроме этого, в SPARTAN было включено меньше пациентов со статусом ECOG 1 (23 % против 31 %), больше пациентов, получающих препараты для модификации костной ткани (10 % против 4 %), и больше пациентов из США (35 % против 12 %) по сравнению с ARAMIS.

Критерии включения/исключения для ARAMIS были применены к пациентам SPARTAN до их уравнивания с помощью MAIC. До проведения MAIC были исключены из анализа 57 пациентов исследования

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов до и после уравнивания

Характеристика	SPARTAN (n = 1207)	ARAMIS (n = 1509)	SPARTAN после уравнивания (n = 1150*, n _{eff} = 455)
Медиана времени удвоения уровня ПСА, мес	4,4	4,5	4,5
Время удвоения уровня ПСА ≤6 мес, %	71	69	69
Медиана возраста, лет	74	74	74
Медиана исходного уровня ПСА, нг/мл	7,8	9,2	9,2

Характеристика	SPARTAN (n = 1207)	ARAMIS (n = 1509)	SPARTAN после уравнивания (n = 1150*, n _{eff} = 455)
Статус по шкале ECOG 1, %	23	31	31
Использование препаратов для модификации костной ткани, %	10	4	4
Медиана времени с момента установления первичного диагноза, мес	94,4	85,5	85,4
Медиана уровня тестостерона, нмоль/л	0,8	0,6	0,6
Количество использованных ранее гормональных препаратов, %:			
1	20	19	19
>1	80	76	76
Пациенты из США, %	35	12	12
Пациенты из Европы, %	50	64	64

*Пациенты с исходным уровнем ПСА <2 нг/мл исключались.

Примечание. n_{eff} – эффективный размер выборки; ПСА – простатический специфический антиген; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

SPARTAN, поскольку их исходные уровни ПСА были <2 нг/мл. Данные остальных 1150 пациентов были подвергнуты процедуре переоценки (уравнивания) с помощью метода MAIC, чтобы они оказались сопоставимы с таковыми в исследовании ARAMIS. Затем с помощью алгоритма MAIC были присвоены веса пациентам из SPARTAN таким образом, чтобы их сводная статистика соответствовала совокупным исходным данным пациентов из ARAMIS по значимо различающимся показателям, описанным выше,

а также по возрасту, времени удвоения ПСА (≤6 мес) и получению ранее любой гормональной терапии.

Влияние уравнивания показателей лечения

В полученной после уравнивания популяции SPARTAN, эффективный размер которой составил 455 человек [19], наблюдаемые исходные характеристики были сопоставимы с обобщенными данными по группе пациентов из исследования ARAMIS (см. табл. 2). После уравнивания данных по выборке SPARTAN

Таблица 3. Эффективность апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ в каждом исследовании и после уравнивания при непрямом сравнении между исследованиями

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6, 9]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7, 11]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравниваемые данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамид + АДТ (непрямое сравнение уравниваемых данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков <1), %
Первичная: выживаемость без метастазирования	0,28 (0,23–0,35)	0,41 (0,34–0,50)	0,29 (0,22–0,38)	0,70 (0,51–0,98)	98,3
Вторичная: повышение уровня простатического специфического антигена	0,06 (0,05–0,08)	0,13 (0,11–0,16)	0,06 (0,05–0,08)	0,46 (0,33–0,64)	~100

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6, 9]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7, 11]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравновешенные данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамид + АДТ (непрямое сравнение уравновешенных данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков <1), %
Вторичная: выживаемость без прогрессирования	0,29 (0,24–0,36)	0,38 (0,32–0,45)	0,30 (0,23–0,39)	0,79 (0,59–1,08)	93,2
Вторичная: общая выживаемость (1-й промежуточный анализ)	0,70 (0,47–1,04)	0,71 (0,50–0,99)	0,75 (0,45–1,23)	1,05 (0,58–1,93)	43,5
Вторичная: общая выживаемость (2-й промежуточный анализ, обновленный)	0,75 (0,59–0,96)	0,69 (0,53–0,88)	0,71 (0,52–0,96)	1,02 (0,69–1,52)	45,8

Примечание. Здесь и в табл. 4: АДТ – андрогендепривационная терапия.

скорректированный эффект от лечения апалутамидом + АДТ против плацебо + АДТ был аналогичен результатам первоначального невзвешенного анализа SPARTAN для ВБМ, повышения уровня ПСА и ВБП (табл. 3). Уравновешивание набора данных SPARTAN оказало лишь незначительное влияние на эффективность лечения, в частности на ОВ в 1-м промежуточном анализе (ОР 0,75 (после уравновешивания) против 0,70 (оригинальные данные)), а также во 2-м промежуточном анализе (ОР 0,71 (после уравновешивания) против 0,75 (оригинальные данные)).

МАИС-взвешенные показатели эффективности апалутамида и даролутамида

Выживаемость без метастазирования. МАИС-взвешенное ОР для апалутамида по сравнению с даролутамидом по ВБМ составило 0,70 (95 % ДИ 0,51–0,98). Апалутамид продемонстрировал большую эффективность, чем даролутамид, с байесовой вероятностью 98,3 % (см. табл. 3). На рис. 1 показано априорное распределение показателей ОР по ВБМ для апалутамида + АДТ по сравнению с даролутамидом + АДТ, где p (ОР) <1 визуально представлена как область под априорным распределением слева от ОР = 1.

Вторичные конечные точки по эффективности. Результаты для вторичных конечных точек эффективности,

включая увеличение уровня ПСА и ВБП, соответствовали результатам по ВБМ (см. табл. 3, см. рис. 1). ОР для повышения уровня ПСА составило 0,46 (95 % ДИ 0,33–0,64) при p (апалутамид + АДТ > даролутамид + АДТ) ~100 %. ОР для ВБП составило 0,79 (95 % ДИ 0,59–1,08) при p (апалутамид + АДТ против даролутамид + АДТ) = 93,2 %. При 1-м промежуточном анализе ОВ пациентов, получающих апалутамид + АДТ, была сопоставима с таковой у пациентов группы даролутамида + АДТ (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,58–1,93; p (ОР <1) = 43,5 %), также это было подтверждено при более длительном наблюдении (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,69–1,52; p (ОР <1) = 45,8 %).

Переносимость. Переносимость обеих схем лечения значимо не различалась. Общая частота любых нежелательных явлений была примерно одинаковой (ОШ 1,02; 95 % ДИ 0,50–2,04) (табл. 4). С вероятностью 64,5 % асхема апалутамид + АДТ переносилась лучше, чем даролутамид + АДТ, при сравнении общей частоты любых серьезных нежелательных явлений (ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,53–1,53). На рис. 2 показано априорное распределение ОР для переносимости апалутамида + АДТ по сравнению с даролутамидом + АДТ, где p (ОШ) <1 визуально представлена как область под априорным распределением слева от ОШ = 1.

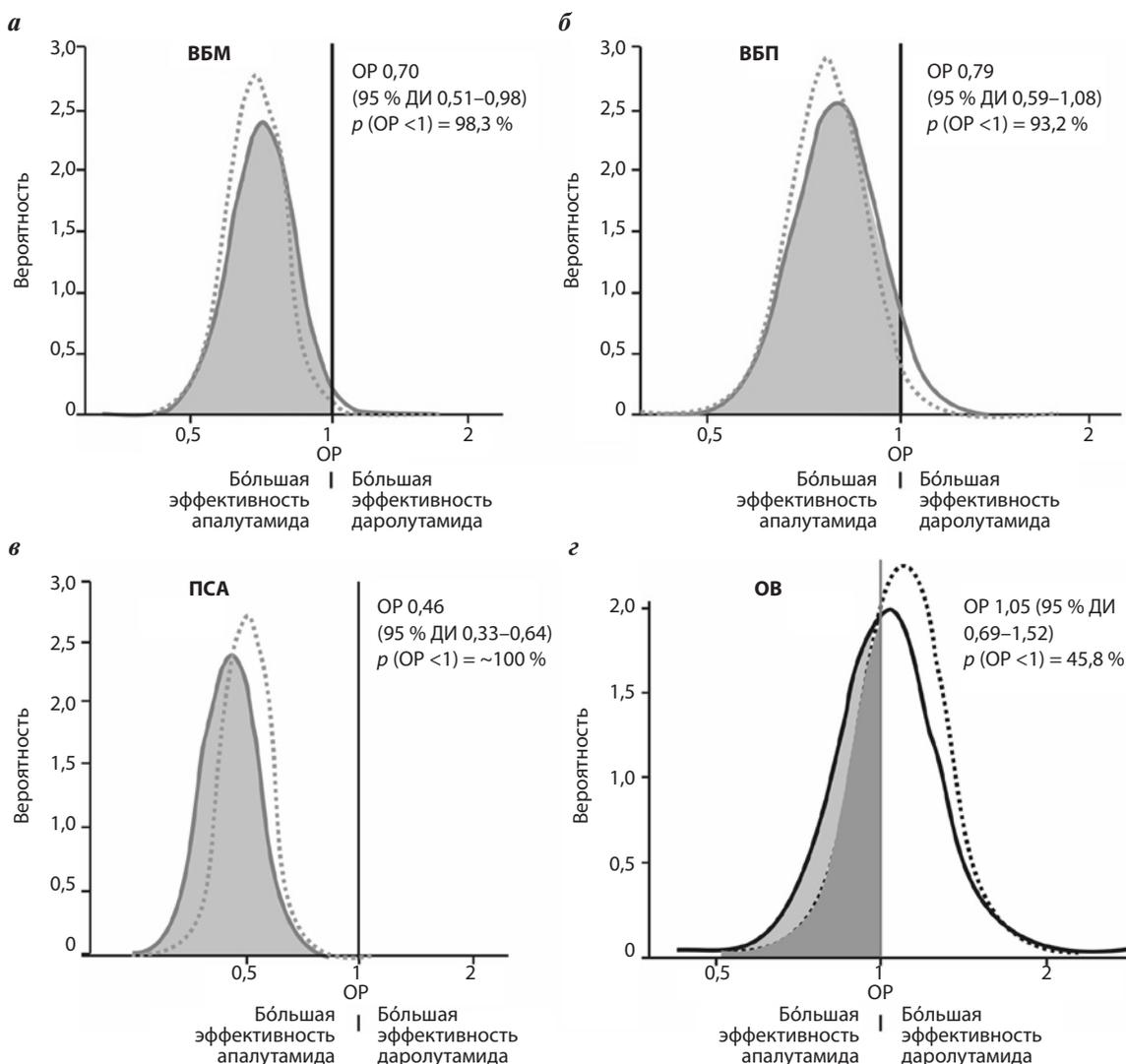


Рис. 1. Априорное распределение ОР выживаемости без метастазирования (ВБМ) (а), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (б), увеличения уровня простатического специфического антигена (ПСА) (в), общей выживаемости (ОВ) (г) при 1-м промежуточном анализе среди пациентов исследования SPARTAN по сравнению с пациентами исследования ARAMIS. ОР или отношение шансов < 1 свидетельствует о большей эффективности апалутамида + АДТ, > 1 – о большей эффективности даролутамида + АДТ. Сплошными линиями показано не прямое сравнение взвешенных показателей у пациентов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS, пунктирными линиями – оригинальные данные исследований SPARTAN и ARAMIS. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Таблица 4. Переносимость апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ в каждом исследовании и после уравнивания при не прямом сравнении между исследованиями

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравниваемые данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамида + АДТ (не прямое сравнение уравниваемых данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков < 1), %
Любое нежелательное явление	2,01 (1,17–3,47)	1,49 (1,15–1,94)	1,52 (0,79–2,91)	1,02 (0,50–2,04)	48,2
Любое серьезное нежелательное явление	1,10 (0,83–1,45)	1,32 (1,02–1,70)	1,20 (0,75–1,90)	0,91 (0,53–1,53)	64,5

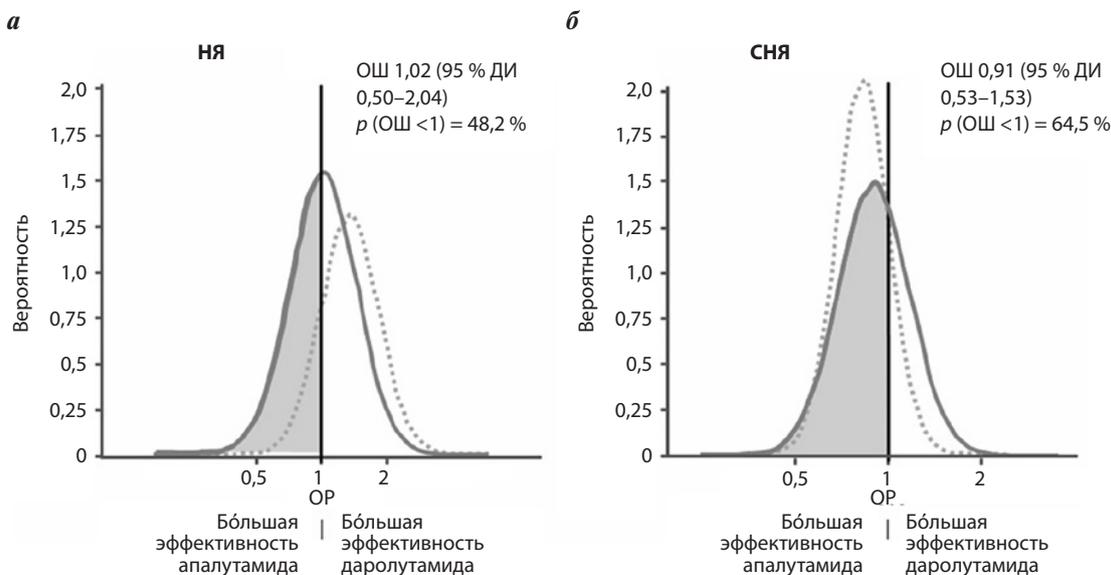


Рис. 2. Априорное распределение отношений рисков нежелательных явлений (НЯ) (а) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (б) среди пациентов в исследовании SPARTAN по сравнению с пациентами в исследовании ARAMIS. Отношение рисков или ОШ >1 свидетельствует о большей безопасности апалутамида + АДТ, >1 – о большей безопасности даролутамида + АДТ. Сплошными линиями показано не прямое сравнение взвешенных показателей у пациентов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS, пунктирными линиями – оригинальные данные исследований SPARTAN и ARAMIS. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Обсуждение

Результаты анализа MAIC-взвешенных данных исследований SPARTAN и ARAMIS среди пациентов с нмКРПЖ с высокой вероятностью (98,3 %) указывают на то, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, для достижения ВБМ (которая была первичной конечной точкой в обоих исследованиях). Данные по вторичным конечным точкам исследований SPARTAN и ARAMIS также демонстрируют, что схема апалутамид + АДТ с высокой долей вероятности окажется более эффективной в предотвращении роста уровня ПСА и увеличении ВБП, чем даролутамид + АДТ. Обе схемы лечения были сопоставимы по показателям ОВ как при 1-м промежуточном анализе, так и при более длительном наблюдении, когда допускался кроссовер в обоих исследованиях. Важно отметить, что обе схемы продемонстрировали сходные показатели переносимости по частоте как любых, так и серьезных нежелательных явлений.

На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких метаанализов, в которых с помощью байесовой сети косвенно сравниваются эффективность и переносимость различных ингибиторов андрогенных рецепторов у пациентов с нмКРПЖ, в том числе с использованием данных из SPARTAN, ARAMIS и PROSPER [20–26].

Однако в этих работах не учитывались потенциальные различия в исходных характеристиках

пациентов, включенных в разные исследования. Сильной стороной нашего исследования является применение метода MAIC, который обеспечивает более точное сравнение показателей эффективности и безопасности по объединенным данным SPARTAN и ARAMIS с поправкой на возможные различия между ними, связанные с особенностями пациентов, влияющими на относительную эффективность лечения. Использование этой методологии гарантирует, что любые различия в исходных характеристиках популяций сведены к минимуму при оценке показателей эффективности и безопасности в разных исследованиях [13]. Участники исследований SPARTAN и ARAMIS отличались по нескольким параметрам, что потенциально могло повлиять на относительную эффективность изучаемых препаратов. Таким образом, метод MAIC позволил уравновесить 2 выборки пациентов, включенных в 2 разных исследования. Среди участников SPARTAN было больше лиц из США, а также наблюдались более высокие медианные значения времени с момента установления первичного диагноза, уровня тестостерона и использования препаратов для модификации костной ткани по сравнению с участниками ARAMIS. Пациенты в SPARTAN имели более низкий исходный средний уровень ПСА, чем пациенты в ARAMIS, а также у них реже встречался статус по шкале ECOG 1. Подход с использованием метода MAIC позволил нивелировать эти различия с учетом их возможного воздействия на оцениваемые показатели.

Еще одной сильной стороной данного анализа является применение байесовой сети. Другие авторы использовали методику Бухера [27] для сравнения различных схем лечения [28, 29], что привело к получению результатов в рамках частотной статистической структуры. Однако известно, что эта методика не обладает достаточной статистической мощностью [30] вследствие большей неопределенности, вызванной стандартной ошибкой при косвенном сравнении, поскольку оно основано на простом сложении отклонений от исходных исследований. Этот традиционный подход разделяет результаты на значимые или незначимые, что плохо подходит для принятия решений, поскольку не указывает на вероятность того, что гипотеза является правильной или ложной.

Анализ с помощью байесовой сети позволяет рассчитать вероятность того, что одна схема лечения будет эффективнее другой, что более важно для принятия решений врачами и пациентами [31]. В рамках данной работы на основании всех имеющихся свидетельств и после уравнивания пациентов из разных исследований мы оценивали вероятности, что 1 из 2 схем терапии окажется более эффективной и безопасной для пациентов с нмКРППЖ, для чего мы использовали байесову сеть. Применение этого подхода позволяет нам утверждать, что, если принимать во внимание все имеющиеся данные рандомизированных исследований, существует высокая вероятность того, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, если сравнивать их по ВБМ, повышению уровня ПСА (вероятность более 98 %) и ВБП (вероятность более 93 %). Результаты анализа также указывают на то, что обе схемы лечения сопоставимы по их переносимости пациентами. Важно понимать, что данный анализ не мог учитывать различия в сроках возникновения нежелательных явлений и показателях, зависящих от длительности лечения и наблюдения, поскольку регулярность визитов варьировала (каждые 4 нед в течение всего исследования SPARTAN и через 1 мес, а затем каждые 16 нед для ARAMIS), как и длительность наблюдения. Менее частый мониторинг состояния пациента в ARAMIS мог привести к меньшему общему количеству сообщений о нежелательных

явлениях при применении даролутамида [32], что при использовании традиционного способа анализа могло бы повлечь за собой неверные результаты. Несмотря на то что к моменту проведения нашего исследования уже были доступны финальные результаты SPARTAN по ОБ [10], мы использовали данные 2-го промежуточного анализа и сравнивали их с финальными результатами анализа ОБ в исследовании ARAMIS. Это было необходимо для того, чтобы обеспечить более объективное сравнение 2 исследований, разница в длительности наблюдения в которых была бы минимальной.

Несмотря на то что метод МАИС позволяет сравнивать результаты разных клинических исследований, у него имеются некоторые ограничения. Во-первых, уравнивание выборок по определению ограничивается теми характеристиками, о которых сообщается в основной публикации для ARAMIS [7]. Во-вторых, данный метод не позволил скорректировать различия в дизайне исследования и сроках сбора данных по безопасности между SPARTAN и ARAMIS, как упоминалось ранее. Более того, мы сопоставили лишь общую переносимость, так как отдельные побочные явления нельзя было сравнивать из-за ограничений в исследовании ARAMIS.

Из-за отсутствия исследований с прямым сравнением этих 2 режимов терапии текущие рекомендации по лечению не содержат указаний в пользу той или другой схемы для пациентов с нмКРППЖ [1]. Результаты данного исследования могут помочь в принятии обоснованных решений по лечению пациентов с нмКРППЖ.

Заключение

Результаты настоящего исследования, основанного на подходе МАИС, который позволяет провести прямое сравнение данных исследований по апалутамиду и даролутамиду, указывают на то, что пациенты с нмКРППЖ, принимающие апалутамид + АДТ, имеют более благоприятные показатели ВБМ, уровня ПСА и ВБП по сравнению с пациентами, получающих даролутамид + АДТ. ОБ и профили безопасности (частота любых и серьезных нежелательных явлений) для этих 2 препаратов сопоставимы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, Version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jncn.2019.0023.
- Dai C., Heemers H., Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(9):a030452. DOI: 10.1101/cshperspect.a030452.
- Howard L.E., Moreira D.M., De Hoedt A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(5B):E80–6. DOI: 10.1111/bju.13856.
- El-Amm J., Aragon-Ching J.B. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2019;13:1179554919833927. DOI: 10.1177/1179554919833927.
- Gillessen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced

- prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
6. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
 7. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
 8. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
 9. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1813–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz397.
 10. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
 11. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.
 12. Phillippo D.A.T., Dias S., Palmer S. et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). 2016; 24 Jul 2020. Available at: [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm).
 13. Signorovitch J.E., Sikirica V., Haim Erder M. et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012;15(6):940–7. DOI: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
 14. Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of apalutamide and enzalutamide with ADT in the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2020;37(1):501–11. DOI: 10.1007/s12325-019-01156-5.
 15. Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Matching-adjusted indirect comparison of health-related quality of life and adverse events of apalutamide versus enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2020;37(1):512–26. DOI: 10.1007/s12325-019-01157-4.
 16. Dias S., Sutton A.J., Ades A.E., Welton N.J. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013;33(5):607–17. DOI: 10.1177/0272989X12458724.
 17. National Institute for Health and Care Excellence, Technology Appraisal Guidance. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/niceguidance/nice-technology-appraisal-guidance>.
 18. Phillippo D.M. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>.
 19. Glen S. Effective Sample Size: Definition, Examples. 2016 (17.12.2020). Available at: <https://www.statisticshowto.com/effective-sample-size/>.
 20. Di Nunno V., Mollica V., Santoni M. et al. New hormonal agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):e871–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.
 21. Liu Z., Zhang T., Ma Z. et al. Systemic management for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2020;43(4):288–97. DOI: 10.1097/COC.0000000000000660.
 22. Kumar J., Jazayeri S.B., Gautam S. et al. Comparative efficacy of enzalutamide, apalutamide and darolutamide for treatment on non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a network meta-analysis. *J Urol* 2020;203(Suppl 4):e1217(Abstract).
 23. Cusano E., Boyne D.J., Lee-Ying R.M., Brenner D.R. Systemic therapy for non-metastatic castrate-resistant prostate cancer (M0 CRPC): a systematic review and network meta-analysis (NMA). *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):113. DOI:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.113.
 24. Hird A.E., Bhindi B., Magee D.E., Ye X.Y. Novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(6):131. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.131.
 25. Riaz I.B., Asghar N., Lang D.K. et al. A systematic review and network meta-analysis of FDA approved treatment options in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (M0CRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6):335. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.335.
 26. Altavilla A., Di Maio M., Tucci M. et al. Safety of new androgen receptor inhibitors (ARi) in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a network meta-analysis of randomized controlled trials (RCT). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):339. DOI: 10.1093/annonc/mdz248.025.
 27. 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. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
 28. Nieto-Gómez P., Ubago-Pérez R., Cabeza-Barrera J. Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: indirect comparison. *Actas Urol Esp* 2019;43(7):355–63. DOI: 10.1016/j.acuro.2019.03.007.
 29. Wallis C.J.D., Chandrasekar T., Goldberg H. et al. Advanced androgen blockage in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison of apalutamide and enzalutamide. *Eur Urol Oncol* 2018;1(3):238–41. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.004.
 30. Mills E.J., Ghement I., O'Regan C., Thorlund K. Estimating the power of indirect comparisons: a simulation study. *PLoS One* 2011;6(1):16237. DOI: 10.1371/journal.pone.0016237.
 31. Jansen J.P., Fleurence R., Devine B. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for healthcare decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011;14(4):417–28. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
 32. Drago J.Z., Kantoff P.W., Stopsack K.H. Adverse event profiles of apalutamide, enzalutamide, and darolutamide in SPARTAN, PROSPER, and ARAMIS: how confident are we about which drug is safest? *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):318.

Финансирование. Данное исследование и публикация статьи (сборы за быстрое рассмотрение и размещение статьи в открытом доступе) выполнены при финансовой поддержке компании Janssen Scientific Affairs, LLC. Некоторые соавторы, являющиеся сотрудниками компании Janssen Scientific Affairs, LLC (L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden и J. Diels), принимали участие в разработке дизайна исследования, анализе данных, критической оценке на предмет важного интеллектуального содержания статьи. Их авторство соответствует критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Написание текста статьи, редактирование и другая помощь. PharmaScribe, LLC, а также Leo J. Philip Tharappel и Gurpreet Virya из SIRO Clinpharm Pvt Ltd оказывали помощь в написании статьи, что финансировалось компанией Janssen Scientific Affairs, LLC. Авторы благодарят Jinan Liu и Lorie Ellis из компании Janssen Scientific Affairs, LLC за их вклад в организацию исследования. Авторы также выражают благодарность участникам клинических испытаний.

Авторство. Все упомянутые авторы отвечают критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) в отношении авторства этой статьи, несут ответственность за целостность работы и дали свое согласие на публикацию этой версии.

Вклад авторов

S. Chowdhury, S. Oudard, H. Uemura, S. Joniau, B.A. Hadaschik: сбор данных, интерпретация данных;

L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden, J. Diels: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных.

Все авторы участвовали в написании, рецензировании и критической доработке статьи на предмет важного интеллектуального содержания и одобрили окончательную рукопись для подачи в журнал.

Предыдущее представление результатов. Материалы этой статьи были представлены на конференции ISPOR Europe 2019, проходившей 2–6 ноября 2019 г. в Копенгагене (Дания), а также на 30-й ежегодной Международной конференции Prostate Cancer Update, проходившей 23–26 января 2020 г. в Бивер-Крик (Колорадо, США).

Конфликт интересов. S. Chowdhury является консультантом при Clovis Oncology, Astellas Pharma, Bayer, Pfizer и Janssen-Cilag; совладелец Curve Life; спикер при бюро Pfizer; получал гонорары от Clovis Oncology и Novartis, а также исследовательские гранты от Sanofi/Aventis и Clovis Oncology. S. Oudard является консультантом при Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Eisai, Sanofi, Janssen и Astellas Pharma; получал гранты на поездки от Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis и Eisai; получал гонорары от Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Eisai, Sanofi, Astellas Pharma и Janssen, а также исследовательские гранты от Ipsen и Sanofi. H. Uemura является консультантом при Janssen Oncology, Bayer, Astellas, Sanofi, Takeda и AstraZeneca; получал гонорары от Daiichi Sankyo, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. и Fujifilm-Toyama Chemical. S. Joniau является консультантом и получателем гонораров от Janssen, Astellas, Ipsen, Pfizer, Sanofi и Bayer. L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden и J. Diels являются сотрудниками Janssen и совладельцами Johnson & Johnson. B.A. Hadaschik является консультантом при ABX, Amgen, Bayer, Lightpoint Medical, Inc., Janssen R&D, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer и Astellas; получал исследовательские гранты от Profound Medical, German Cancer Aid, German Research Foundation, Janssen R&D, Bristol-Myers-Squibb и Astellas, а также гранты на поездки от AstraZeneca, Janssen R&D и Astellas.

Соблюдение этических норм. Эта статья основана на ранее проведенных исследованиях и не включает новых исследований на людях или животных, выполненных кем-либо из авторов. Исследование SPARTAN финансировалось компанией Janssen и получило все необходимые разрешения. Данные исследования ARAMIS были получены из общедоступных источников. Этические советы при участвующих учреждениях одобрили протоколы исследований SPARTAN и ARAMIS. Они были проведены в соответствии с действующими принципами Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Доступность данных. Базы данных, сгенерированные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, могут быть получены по запросу от автора, ответственного за переписку.

Открытый доступ. Эта статья лицензирована в соответствии с международной лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0, которая допускает любое некоммерческое использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что дается ссылка на оригинальные материалы и автора(ов), а также ссылка на лицензию Creative Commons. Кроме того, необходимо указать, вносились ли изменения. Изображения и другие материалы третьих лиц, опубликованные в этой статье, защищены лицензией Creative Commons, если иное не указано. Если материал не включен в лицензию Creative Commons на данную статью, а предполагаемое использование не разрешено законодательным регулированием или выходит за рамки разрешенного использования, необходимо будет получить разрешение непосредственно у владельца авторских прав. Ознакомиться с копией этой лицензии можно здесь: <http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>.

Статья поступила: 18.03.2022. Принята к публикации: 11.04.2022.

Article submitted: 18.03.2022. Accepted for publication: 11.04.2022.