
Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с мГЧРПЖ»

Resolution on the results of the Expert Council on the topic "Modern approaches to drug therapy for patients with mHSPC"

Публикуется при поддержке АО «Байер».

17 апреля 2025 г. в г. Минске, Республика Беларусь, состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкоурологи России и Беларуси обсуждали сложные и дискуссионные вопросы лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, доступную парадигму терапии и возможности для улучшения клинических исходов на основе результатов исследования ARANOTE.

Участники Совета экспертов:

- 1) Алексеев Борис Яковлевич (председатель Совета экспертов) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ученый секретарь РООУ, главный редактор журнала «Онкоурология», заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, г. Москва;
- 2) Волкова Мария Игоревна – д. м. н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, врач-онколог, онкологическое отделение № 8 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, г. Москва;
- 3) Гладков Олег Александрович – д. м. н., заслуженный врач РФ, заведующий отделом телемедицинских технологий ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск;
- 4) Зырянов Александр Владимирович – д. м. н., член правления РООУ, профессор, руководитель Областного урологического центра ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург;
- 5) Калпинский Алексей Сергеевич – к. м. н., член правления РООУ, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва;

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.



- 6) Капаев Илья Владимирович – медицинский директор АО «Байер» и руководитель Медицинского кластера стран СНГ, г. Москва;
- 7) Кельн Артем Александрович – к. м. н., онколог-уролог, онколог ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень;
- 8) Копыльцов Евгений Иванович – к. м. н., заслуженный врач РФ, член правления РООУ, заведующий урологическим отделением БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск;
- 9) Матвеев Всеволод Борисович (председатель Совета экспертов) – д. м. н., профессор, академик РАН, президент РООУ, заместитель директора по инновационной деятельности, заведующий отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва;
- 10) Семенов Андрей Владимирович – д. м. н., заведующий отделением онкоурологии ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», г. Иваново;
- 11) Суколинская Елена Владимировна – к. м. н., заведующая лабораторией противоопухолевой лекарственной терапии, «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь;
- 12) Поляков Сергей Львович (председатель Совета экспертов) – д. м. н., член правления РООУ, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь;
- 13) Усынин Евгений Анатольевич – д. м. н., член правления РООУ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», г. Томск;
- 14) Шевчук Ирина Мусаевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Росбиотех», г. Москва.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на первое место по частоте выявляемости среди мужчин в Беларуси. В 2024 г. в Беларуси было зарегистрировано 6975 новых случаев РПЖ. Пятилетняя выживаемость при локализованных формах РПЖ достигает 96%, однако данный показатель снижается до 37% при IV стадии заболевания [1].

На момент постановки диагноза у большинства мужчин выявляют локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы, а основной целью лечения является достижение стойкого радикального эффекта с помощью хирургического вмешательства или лучевой терапии [2, 3]. У 13% мужчин при первичной постановке диагноза выявляют рак предстательной железы с отдаленными метастазами (синхронный или *de novo*) [2]. Кроме того, свой вклад в популяцию пациентов с диссеминированным РПЖ вносит развитие рецидивов заболевания после радикального лечения (биохимического и/или клинического), которые регистрируются

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.

у 18–22% пациентов с первичной неметастатической формой болезни [3]. Таким образом, популяция пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) многочисленна и неоднородна. Вышесказанное обуславливает актуальность проблемы выбора оптимальной тактики терапии пациентов с мГЧРПЖ [2–4].

Лечение пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Наличие у пациента мГЧРПЖ является показанием к назначению комбинированной системной противоопухолевой терапии, включающей андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная кастрация) с добавлением одного или нескольких препаратов [2, 4–8]. На основании крупных рандомизированных исследований (РКИ) III фазы в качестве режимов комбинированной терапии, рекомендованных к применению при мГЧРПЖ, могут использоваться двойные комбинации с применением ингибиторов андрогенного сигнала – блокатора стероидогенеза абиратерона* (в комбинации с преднизолоном) или антиандрогенов II поколения (энзалутамида или апалутамида), а также трехкомпонентные схемы терапии на основе цитостатика доцетаксела в комбинации с даролутамидом или абиратероном* на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) [2, 4–8]. Комбинация только доцетаксела с АДТ в клинической практике должна применяться при наличии противопоказаний к терапии даролутамидом или абиратероном*, так как данные схемы характеризуются лучшими показателями эффективности [3, 5, 8]. Ряду пациентов с мГЧРПЖ также возможно назначить комбинированное лечение дистанционной лучевой терапией на предстательную железу с АДТ [2]. АДТ в монорежиме следует применять только в случае наличия противопоказаний к комбинированной терапии или при отказе пациента от назначения комбинаций [3, 5, 8].

Несмотря на широкое использование комбинированной терапии в лечении мГЧРПЖ, не все пациенты достигают удовлетворительных результатов лечения. Зачастую профиль безопасности и высокая частота развития нежелательных явлений (НЯ) не позволяют проводить эффективное лечение пациентов, которое направлено на увеличение продолжительности жизни и времени до прогрессирования заболевания. Подбор оптимальной комбинированной терапии также могут усложнять низкий соматический статус пациентов, выраженный коморбидный фон и проводимое медикаментозное лечение по поводу сопутствующих заболеваний. Вышеописанные причины делают актуальным вопрос о внедрении новых эффективных и безопасных режимов в клиническую практику [9, 11, 12].

Классификация пациентов с мГЧРПЖ и подходы к выбору комбинированного режима терапии

Для правильного выбора тактики лечения пациентов с мГЧРПЖ нужно учитывать ряд важных клинических параметров. Одним из таких параметров является объем опухолевой нагрузки согласно критериям, установленным в исследовании CHAARTED. Согласно данным критериям, пациенты могут быть разделены

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.



на 2 подгруппы: пациенты с большим и малым объемом метастатического поражения (высокая и низкая метастатическая нагрузка). Высокой метастатической нагрузке отвечает следующее определение – наличие 4 и более костных метастатических очагов (из которых как минимум один метастатический очаг локализуется за пределами костей осевого скелета) и/или наличие висцеральных метастатических очагов РПЖ [13].

Критерии, сформированные в исследовании LATITUDE, подразделяют пациентов на группы высокого и низкого риска прогрессирования заболевания. Критериями высокого риска прогрессирования являются (2 и более фактора риска): ≥ 3 метастатических очагов в костях, наличие висцеральных метастазов и показатель Глисона ≥ 8 [14].

Применение мультифакторного подхода для определения оптимальной опции терапии пациентов с РПЖ

Согласно мнению панели экспертов, при выборе оптимальной тактики лечения в клинической практике, помимо объема метастатической нагрузки, во внимание могут приниматься другие факторы, включая характеристики опухоли (сумма Глисона, наличие симптомов первичной опухоли и метастазов, осложнения опухолевого процесса) и индивидуальные особенности пациента, такие как состояние функций внутренних органов, спектр сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни и социальная активность пациента [3, 12, 15–17].

С расширением доступных опций терапии клиническое сообщество отмечает важность учета опухоль-ассоциированных и пациент-ассоциированных факторов при выборе тактики лечения.

Опухоль-ассоциированные факторы:

- сумма Глисона;
- объем опухолевого поражения;
- наличие симптомов;
- осложнения опухолевого процесса.

Пациент-ассоциированные факторы:

- коморбидный фон, который может «пересекаться» с нежелательными явлениями;
- снижение функции костного мозга, левого желудочка – имеет особое значение при назначении доцетаксела;
- гиперминералкортицизм, субкомпенсированная сердечная недостаточность, сахарный диабет – абиратерон;
- отдельные субкомпенсированные неврологические нарушения – антиандрогены II поколения;
- терапия сопутствующих заболеваний;
- ожидаемая продолжительность жизни;
- стиль жизни.

Вследствие различающихся характеристик доступных препаратов данный подход позволит выбрать оптимальную комбинацию для достижения максимального

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

терапевтического эффекта, нивелировать возможные нежелательные явления и избежать риска развития межлекарственных взаимодействий [3, 9, 12, 15–17].

Препарат даролутамид

Даролутамид является высокоафинным селективным ингибитором андрогеновых рецепторов нового поколения, который отличается по своим структурным молекулярным особенностям от других препаратов данного фармакологического класса и обладает низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а также ограниченным потенциалом для развития нежелательных межлекарственных взаимодействий [10, 11].

Перечисленные клинические преимущества позволяют расширить возможности лечения популяции пациентов с прогрессирующими формами РПЖ, в том числе пациентов с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией. Ранее в исследовании III фазы ARASENS у пациентов с мГЧРПЖ при применении комбинации даролутамид плюс АДТ и доцетаксел отмечалось статистически значимое снижение риска смерти на 32,5% по сравнению со стандартом терапии – доцетакселом + АДТ, а также увеличение времени до прогрессирования заболевания вне зависимости от принадлежности пациентов к подгруппам по объему заболевания или риску прогрессирования [18]. Применение комбинации даролутамид плюс АДТ также характеризовалось улучшением выживаемости без метастазирования и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с только АДТ у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) и временем удвоения простатспецифического антигена (ВУПСА), равным 10 месяцам или менее их в исследовании III фазы ARAMIS [19]. В обоих исследованиях частота НЯ и прекращения лечения из-за НЯ была схожей между группами, что говорит о высокой долгосрочной переносимости комбинированной терапии с применением даролутамида [18, 19]. Позитивные клинические результаты исследований ARAMIS и ARASENS послужили основанием для регистрации препарата в РФ, а также стали поводом для продолжения исследования новых показаний препарата даролутамид в исследовании III фазы ARANOTE* по оценке профилей эффективности и безопасности комбинации даролутамида с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ без добавления химиотерапии [20, 21].

Дизайн и характеристики пациентов в исследовании ARANOTE

ARANOTE – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Исследование проходило в 133 исследовательских центрах в 15 странах Азии, Латинской Америки, Европы, Южной Африки, а также в Австралии, Новой Зеландии, Канаде, включая центры, находящиеся в РФ. Всего в России в исследование ARANOTE было рандомизировано 82 пациента, что является значимым вкладом российских исследователей в изучение препарата. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.



В исследование ARANOTE включались взрослые пациенты в возрасте 18 лет и старше, у которых гистологически или цитологически верифицирована аденокарцинома предстательной железы, а метастатическая форма заболевания была подтверждена с помощью стандартных методов визуализационных исследований путем централизованной оценки. У пациентов, соответствующих критериям отбора, оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляла 0–2 балла, была сохранена надлежащая функция костного мозга, печени и почек и отсутствовали противопоказания к АДТ (пациенты могли получать АДТ в течение 12 недель после рандомизации). Пациенты исключались из исследования, если у них были диагностированы метастатические очаги только в регионарные лимфатические узлы, феномен «суперскан» на исходном уровне или если они получали ингибиторы андрогенового сигнала либо химиотерапию по поводу рака предстательной железы. Подгруппы в исследовании ARANOTE определяли по объему заболевания в соответствии с критериями CHAARTED.

Тип АДТ выбирался на усмотрение исследователей (агонист или антагонист гонадотропного рилизинг-гормона или орхиэктомия) и мог быть назначен в течение 12 недель до начала исследуемого лечения.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения лечения даролутамидом 600 мг 2 раза в сутки или плацебо и стратифицировали по наличию висцеральных метастазов и использованию предшествующей местной терапии. Все пациенты получали исследуемый препарат до радиологического прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, начала новой противоопухолевой терапии, решения пациента или врача прекратить лечение или до прекращения применения исследуемого препарата более чем на 28 дней подряд. Первичной конечной точкой был показатель выживаемости без радиологического прогрессирования (pB5П). Оценка производилась на основании централизованной проверки данных стандартных визуализационных методов исследований и использования критериев оценки ответа PCWG3. pB5П определяли как время от рандомизации до первого документального подтверждения радиологического прогрессирования заболевания в мягких тканях или костях или смерти по любой причине.

Вторичными конечными точками были показатели ОВ, время до начала последующей системной противоопухолевой терапии, рака предстательной железы, время до развития мКРРПЖ, время до биохимического прогрессирования на основании уровня простатического специфического антигена (ПСА), частота достижения уровня ПСА $<0,2$ нг/мл, время до прогрессирования боли, а также профиль безопасности. Нежелательные явления оценивали от момента получения первой дозы исследуемого препарата до 30 дней после получения последней дозы и классифицировали с использованием общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального онкологического института, версия 5.0.

Статистическую значимость вторичных конечных точек оценивали с помощью иерархической поэтапной оценки только в том случае, если первичная конечная точка достигала статистической значимости. Анализ показателя ОВ провели после

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

того, как первичная конечная точка – показатель рВБП – достиг статистической значимости на этапе промежуточного анализа. Финальный анализ показателя ОВ будет проведен после возникновения приблизительно 180 событий.

С марта 2021 г. по август 2022 г. были рандомизированы 669 пациентов: 446 пациентов для получения даролутамида и 223 для получения плацебо, оба вида лечения применяли на фоне продолжающейся АДТ. Демографические и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения (табл. 1). Медиана (диапазон) возраста пациентов составила 70 (43–93) лет, 31,2% пациентов были монголоидной расы, а 9,7% – негроидной. У большинства пациентов оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляла 0 (49,8%) или 1 (47,2%) балл, а у 68,3% пациентов сумма Глисона была 8 баллов или выше. Медиана значения ПСА на исходном уровне составляла 21,3 нг/мл (после начала применения АДТ в течение предыдущих 12 недель).

Таблица 1
Характеристики пациентов в исследовании ARANOTE
Table 1
Patient characteristics in the ARANOTE study

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ		ДАРОЛУТАМИД + АДТ (N=446)	ПЛАЦЕБО + АДТ (N=223)
Возраст, медиана (диапазон), лет		70 (43–93)	70 (45–91)
Раса, n (%)	Европеоидная	251 (56,3)	125 (56,1)
	Монголоидная	144 (32,3)	65 (29,1)
	Негроидная	41 (9,2)	24 (10,8)
	Другая	10 (2,2)	9 (4,0)
Регион, n (%)	Азия	141 (31,6)	63 (28,3)
	Латинская Америка	119 (26,7)	72 (32,3)
	Европа и остальные страны мира	186 (41,7)	88 (39,5)
ОС по ECOG, n (%)	0	235 (52,7)	98 (43,9)
	1–2	211 (47,3)	125 (56,1)
Сумма Глисона ≥8 на момент установления первоначального диагноза, n (%)		311 (69,7)	146 (65,5)
ПСА в сыворотке, медиана (диапазон), нг/мл		21,4 (0,02–15,915)	21,2 (0,02–8533)
Метастазы на момент установления первоначального диагноза, n (%)	Да – de novo	317 (71,1)	168 (75,3)
	Нет – рецидив	100 (22,4)	45 (20,2)
Объем заболевания, n (%)	Большой	315 (70,6)	157 (70,4)
	Малый	131 (29,4)	66 (29,6)
Висцеральные метастазы, n (%)	Да	53 (11,9)	27 (12,1)
	Нет	393 (88,1)	196 (87,9)
Предшествующая местная терапия, n (%)	Да	80 (17,9)	40 (17,9)
	Нет	366 (82,1)	183 (82,1)

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

Метастатические поражения на этапе постановки диагноза РПЖ (de novo) наблюдались у 72,5% пациентов, а висцеральные метастазы при централизованной проверке были обнаружены у 12,0% пациентов. На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа (7 июня 2024 г.) медиана продолжительности лечения составила 24,2 месяца в группе даролутамида по сравнению с 17,3 месяца в группе плацебо, при этом большая часть пациентов в группе даролутамида (53,8%) продолжала получать исследуемое лечение по сравнению с группой плацебо (28,3%). Медиана времени последующего наблюдения составила 25,3 месяца в группе даролутамида и 25,0 месяца в группе плацебо.

Результаты эффективности в исследовании ARANOTE

Первичная конечная точка. Анализ показателя рВБП проводили после того, как у 222 пациентов зарегистрировали данное событие. Важно отметить, что доля пациентов в группе даролутамида была меньше (128/446; 28,7%) по сравнению с группой плацебо (94/223; 42,2%). Терапия даролутамидом в комбинации с АДТ статистически значительно улучшила показатель рВБП, снижая риск радиологического прогрессирования или смерти на 46% по сравнению с группой плацебо + АДТ (ОР 0,54 [95% ДИ 0,41–0,71]; $P < 0,0001$; рис. 1), при этом медиана рВБП в группе даролутамида не была достигнута по сравнению с медианой 25,0 месяца в группе плацебо.

Клиническая польза от добавления даролутамида к АДТ в отношении показателя рВБП была устойчивой во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая пациентов с МГЧРПЖ с большим и малым объемом заболевания (рис. 2).

Вторичные конечные точки. На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа было зафиксировано 163 случая летального исхода (103/446 (23,1%) в группе даролутамида и 60/223 (26,9%) в группе плацебо). Результаты анализа показателя ОВ указывали на пользу применения даролутамида по сравнению с группой

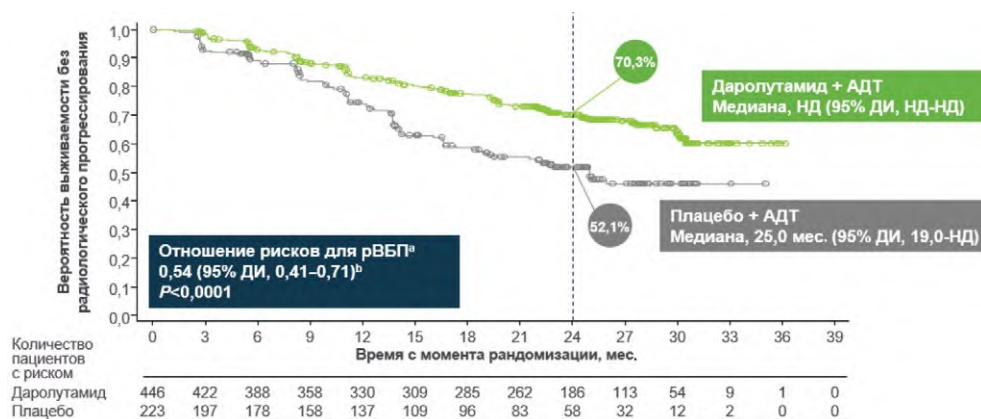


Рис. 1. Результаты первичной конечной точки рВБП

Fig. 1. Results of the primary endpoint rPFS

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

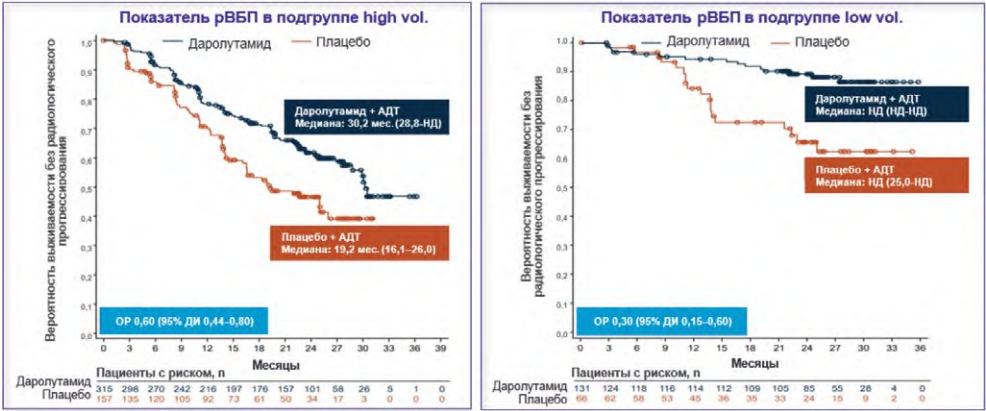


Рис. 2. Показатель рВБП в подгруппах в зависимости от объема заболевания
Fig. 2. The rPFS rate in subgroups depending on the disease volume

плацебо (ОР 0,81 [95% ДИ 0,59–1,12]). Увеличение продолжительности жизни наблюдалось несмотря на то, что большая доля пациентов в группе плацебо (42,5%) получила последующую продлевающую жизнь противоопухолевую терапию, в основном доцетаксел, тогда как в группе даролутамида только 32,5% получали последующую терапию. Преимущества терапии даролутамидом наблюдались и по всем другим вторичным конечным точкам, а именно время до развития мКРРПЖ (ОР 0,40 [95% ДИ 0,32–0,51]) и время до биохимического прогрессирования на основании динамики уровня ПСА были больше при применении даролутамида по сравнению с плацебо (ОР 0,31 [95% ДИ 0,23–0,41], рис. 3).

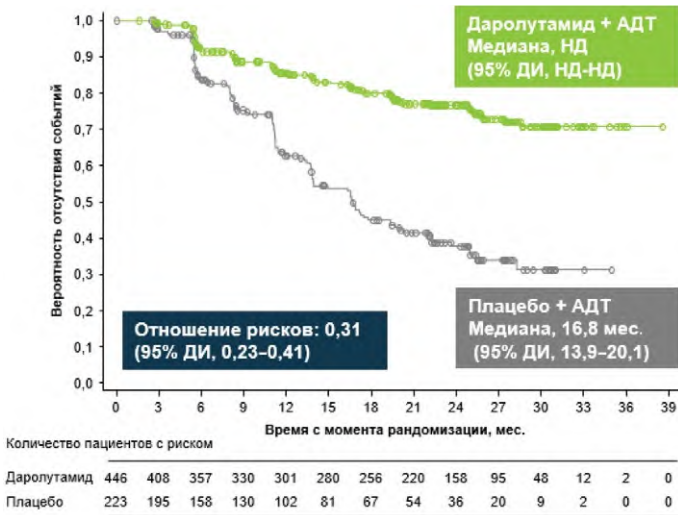


Рис. 3. Результаты показателя времени прогрессирования по уровню ПСА
Fig. 3. Results of the progression time indicator by PSA level

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.

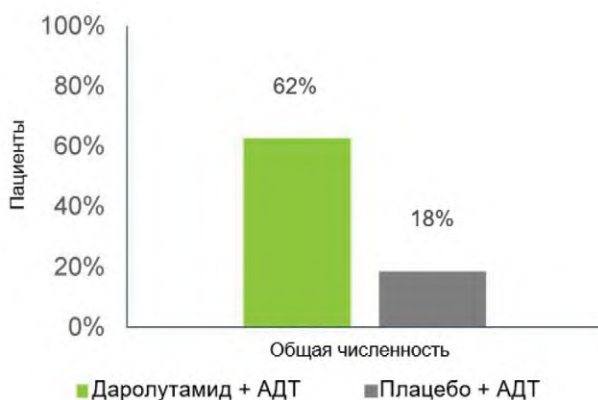


Рис. 4. Результаты показателя снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл
Fig. 4. Results of the PSA level reduction indicator <0.2 ng/ml

Важным маркером эффективности исследуемой терапии было то, что в группе даролутамида гораздо большее количество пациентов достигли снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл в любое время в течение периода лечения (62,6%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (18,5%) (рис. 4).

Время до начала последующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,40 [95% ДИ 0,29–0,56]) и время до прогрессирования боли (ОР 0,72 [95% ДИ 0,54–0,96]), значимые для пациента конечные точки, также демонстрировали преимущества в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо (табл. 2).

Таблица 2
Результаты вторичных конечных точек в исследовании ARANOTE
Table 2
Results of secondary endpoints in the ARANOTE study

Конечная точка	Даролутамид (n=446)		Плацебо (n=223)		Стратифицированное ОР (95% ДИ)	
	n (%)	Медиана, мес.	n (%)	Медиана, мес.		
ОВ	103 (23,1)	НД	60 (26,9)	НД		0,81 (0,59–1,12)
Время до мКРРПЖ	154 (34,5)	НД	143 (64,1)	13,8		0,40 (0,32–0,51)
Время до прогрессирования по ПСА	93 (20,9)	НД	108 (48,4)	16,8		0,31 (0,23–0,41)
Время до начала последующей системной терапии рака предстательной железы	68 (15,2)	НД	74 (33,2)	НД		0,40 (0,29–0,56)
Время до прогрессирования боли	124 (27,8)	НД	79 (35,4)	29,9		0,72 (0,54–0,98)

0,1 1 10

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

Показатели профиля безопасности

Общая частота НЯ, НЯ степени 3, 4 или 5, а также серьезных НЯ была схожей между группами (табл. 3). Большинство НЯ были 1-й или 2-й степени (даролутамид 55,5%; плацебо 54,3%). Нежелательные явления 3-й или 4-й степени возникли у 30,8% и 30,3% пациентов, получавших даролутамид и плацебо, соответственно. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 23,6% пациентов в группе даролутамида и у 23,5% пациентов в группе плацебо (см. табл. 3). Стоит отметить, что в группе пациентов, получавших даролутамид, частота отмены терапии из-за развития НЯ (6,1%) была ниже, чем у пациентов, получавших плацебо (9,0%).

Единственными НЯ, частота которых в группе даролутамида превышала 10% и была сопоставима между группами, были анемия, артралгия и инфекция мочевыводящих путей. Тогда как в группе контроля частота регистрации таких НЯ, как боль в спине и боль в костях, превышала 10% и наблюдалась чаще, чем в группе даролутамида (табл. 4).

Частота НЯ, ассоциируемых с применением других ингибиторов андрогеновых рецепторов, была сопоставимой между группами в исследовании ARANOTE, что говорит о высоком и отличающемся от других иАР II поколения профиле безопасности препарата даролутамид. Так, добавление даролутамида к стандартной АДТ не увеличивало частоту сердечно-сосудистых НЯ, которые создают значимые риски для пожилых пациентов с РПЖ. Частота регистрации возникновения артериальной

Таблица 3
Частота регистрации нежелательных явлений в исследовании ARANOTE
Table 3

Rate of adverse events in the ARANOTE study

НЯ, кол-во пациентов (%)	Даролутамид + АДТ (N=445 ^a)	Плацебо + АДТ (N=221 ^a)
Любые НЯ	405 (91,0)	199 (90,0)
Серьезные НЯ	105 (23,6)	52 (23,5)
НЯ 3–4-й степени	137 (30,8)	67 (30,3)
НЯ 5-й степени	21 (4,7)	12(5,4)

Таблица 4
Нежелательные явления с частотой регистрации ≥10%
Table 4

Adverse events with a frequency of ≥10%

НЯ, n (%)	Даролутамид + АДТ (N=445 ^a)		Плацебо + АДТ (N=221 ^a)	
	Любой степени	3-й или 4-й степени	Любой степени	3-й или 4-й степени
Анемия	91 (20,4)	14 (3,1)	39 (17,6)	8 (3,6)
Артралгия	55 (12,4)	5 (1,1)	25 (11,3)	0
Инфекция мочевыводящих путей	52 (11,7)	8 (1,8)	17 (7,7)	1 (0,5)
Боль в спине	43 (9,7)	5 (1,1)	23 (10,4)	2 (0,9)
Боль в костях	33 (7,4)	9 (2,0)	27 (12,2)	3 (1,4)

^a В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.



Рис. 5. Частота регистрации нежелательных явлений, ассоциирующихся с терапией ингибиторами андрогеновых рецепторов

Fig. 5. Frequency of adverse events associated with androgen receptor inhibitor therapy

гипертензии составила 9,4% в группе даролутамида и 9,5% в группе контроля соответственно. Необходимо отметить, что такое НЯ, как утомляемость, которое зачастую ухудшает качество жизни пациентов, также наблюдалось реже (5,6% по сравнению с 8,1%) в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо (рис. 5). Пациенты с судорогами в анамнезе не исключались из исследования, но случаев развития судорог в исследовании ARANOTE зарегистрировано не было.

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы.

1. Популяция пациентов с мГЧРПЖ многочисленна и неоднородна. Несмотря на доступные опции комбинированной системной терапии, иногда результаты лечения данной когорты пациентов остаются неудовлетворительными.
2. Существует потребность в расширении возможностей комбинированной терапии для пациентов с выраженным коморбидным фоном, получающих различные лекарственные препараты в связи с сопутствующими заболеваниями.
3. Назначаемая терапия у пациентов с мГЧРПЖ должна быть направлена на увеличение общей выживаемости и времени до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания, но также демонстрировать благоприятный и управляемый профиль безопасности.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

4. В РКИ III фазы ARANOTE комбинация даролутамида и АДТ показала преимущество по сравнению с АДТ в монорежиме по первичной конечной точке – показателю рВБП, а также клинические преимущества по вторичным конечным точкам, в том числе по времени до мКРРПЖ и прогрессирования боли, которые являются значимыми для пациентов.
 5. Комбинация даролутамида и АДТ продемонстрировала благоприятный и управляемый профиль безопасности. Добавление даролутамида к АДТ не характеризовалось увеличением частоты регистрации НЯ. Отмена проводимой терапии регистрировалась реже в группе даролутамида, чем в группе плацебо.
 6. Показание при мГЧРПЖ препарата даролутамида ожидается к регистрации в Республике Беларусь в начале 2026 года.
 7. Рекомендовано включение тезиса о назначении комбинации даролутамида плюс АДТ у пациентов с мГЧРПЖ в «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» для расширения возможностей терапии данной когорты пациентов.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanou A.E., et al.; Polyakov S.L. (ed.) (2025) Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2015–2024. Minsk: N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.
2. Clinical protocol "Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06.07.2018 No. 60). <https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/%D0%9A%D0%9F%D0%D0%90%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B%D0%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8%D0%20%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%B7%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87.%20%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B-F%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%D0%A0%D0%91%D0%BE%D1%82%2006.07.2018%D0%E2%84%9660pdf> (date of access: 13.01.2026).
3. Resolution of the Expert Council on "Modern Approaches to Drug Therapy for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *Oncourology*. 2023;19(1):178–184.
4. National Comprehensive Cancer Network 2022. *CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2026*. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (access date: 10.11.2025).
5. Parker C., et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9): 1119–1134.
6. Fizazi K., Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology*. 2023;34(6):1–7.
7. Cornford P., et al. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2024*. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf (access date: 15.07.2024).
8. Shore N., et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Targeted Oncology*. 2019;14:527–539.
9. Moilanen A., et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Scientific reports*. 2015;5(1):1–11.
10. Pajouhesh H., Lenz G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*. 2005;2(4):541–553.
11. Resolution of the Expert Council on "Modern Approaches to Drug Therapy for Patients with Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *Oncourology*. 2020;16(4):220–223.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747
13. Fizazi K., Tran N., Fein L., et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174
14. Drudge-Coates L., Oh W.K., Tombal B., et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: A global patient and caregiver survey. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e411–e419.
15. Al-Batran S.E., Hozaeel W., Tauchert F.K., et al. The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann Oncol*. 2015;26:1244–8.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.



16. Parker C., Zhan L., Cislo P., et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalization: an analysis from phase 3 randomized Alpharadin in symptomatic prostate cancer patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer*. 2017;71:1–6.
17. Smith M., et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1132–1142.
18. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):860. doi: 10.1056/NEJMc220007
19. General characteristics of the medicinal product Nubeka®. ND-RB No. (9422-2025). Current version of instruction No. 1223 dated October 20, 2025.
20. Saad F., Vjaters E., Shore N., et al.; ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in Combination with Androgen-Deprivation Therapy in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer from the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 20;42(36):4271–4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798
21. Zhou Z., et al. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncologica*. 2023;62(9):1083–1090.
22. Halabi S., et al. Indirect Comparison of Darolutamide versus Apalutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2021;206:298–307.
23. George D.J., Morgans A.K., Constantinovici N., et al. Androgen Receptor Inhibitors in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2429783. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29783

Первоисточник: Онкоурология 2025;21(3):210–21. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-210-221>.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.