

Ефективність і переносимість лейпрореліну ацетату (Елігард) у рутинній практиці у Німеччині

Узагальнені дані двох проспективних неінтервенційних досліджень із застосуванням депо-форм препарату для введення 1 раз на 3 або 6 місяців у пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози

У Німеччині рак передміхурової залози є найпоширенішим типом раку у чоловіків. Так, у 2016 р. виявлено 66 900 нових випадків цієї пухлини [1]. Рак передміхурової залози також є третьою за частотою причиною смерті від раку у чоловіків [1]. Оскільки рак передміхурової залози є андрогензалежним новоутворенням [2-4], андрогенна депривація (АД), спрямована на зниження сироваткового рівня тестостерону, протягом кількох десятиліть є стандартним методом лікування поширених гормоночутливих пухлин, а також рекомендується у випадках резистентності до кастрації [5, 6].

АД все частіше використовується у пацієнтів з більш ранніми стадіями захворювання та осіб із повторним підвищенням рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) після радикальної простатектомії чи променевої терапії. АД можна призначати як монотерапію або як складову мультимодального підходу [5, 6].

Досягти АД можна шляхом застосування агоністів лютетотропін-рилізінг-гормону (ЛРГ) тривалої дії на кшталт лейпрореліну ацетату (ЛА), бусереліну ацетату, гозереліну ацетату чи триптореліну ацетату [5, 6]. Ці синтетичні аналоги ЛРГ стимулюють відповідні рецептори у гіпофізі, індукуючи секрецію лютетізувального та фолікулостимулювального гормонів. Останні, у свою чергу, стимулюють вироблення тестостерону яєчками, що на початку лікування може призводити до минушого зростання рівня цього гормону. Тривалий вплив агоністів ЛРГ запускає механізм негативного зворотного зв'язку, що призводить до зниження відповіді рецепторів ЛРГ та зменшення виділення лютетізувального та фолікулостимулювального гормонів, і, відповідно, зумовлює зниження секреції тестостерону. Впродовж 2-4 тиж лікування у більшості пацієнтів досягається рівень тестостерону, що відповідає посткастраційному (традиційно визначається як <50 нг/дл, хоча останнім часом пропонуються показники <20 нг/дл), тобто після двобічної орхіектомії [5, 6].

Раніше лікування агоністами ЛРГ передбачало щоденні підшкірні ін'єкції, однак сьогодні наявні депо-форми, дія яких триває упродовж 1, 2, 3, 4, 6 та 12 міс. Елігард («Астеллас Фарма», Німеччина) є депо-формою, що містить діючу речовину ЛА та біодеградувальну полімерну матрицю (систему доставки Atrigel®).

Оскільки дані клінічних досліджень обмежені суворими критеріями включення та виключення, існує потреба в отриманні інформації з щоденної клінічної практики. Тому автори цього аналізу узагальнили дані двох неінтервенційних досліджень, проведених з метою оцінювання ефективності та переносимості депо-форм ЛА для застосування через 3 та 6 міс, у гетерогенній популяції пацієнтів. Загалом у включених до цього аналізу дослідженнях взяли участь 1906 пацієнтів, що робить цей аналіз найбільш масштабним із проведених у рутинній клінічній практиці на даний момент.

Матеріали та методи

У цьому огляді представлено узагальнені дані двох проспективних відкритих неінтервенційних досліджень ЛА, проведених у Німеччині з січня 2007 р. по грудень 2009 р. У цих дослідженнях пацієнти протягом 12 міс отримували лікування депо-формами ЛА із введенням через 3 міс (n=633) або 6 міс (n=1273). У дослідження були включені дорослі пацієнти (віком від 18 років) із поширеним гормоночутливим раком передміхурової залози, яким була показана АД. Критерії виключення та обмежень за часом після встановлення діагнозу, ступенем чи стадією розвитку пухлини не було. Пацієнти отримували депо-форми ЛА (Елігард) у дозі 22,5 мг (введення 1 раз на 3 міс) або 45 мг (1 раз на 6 міс). Спостереження тривало 12 міс.

Як первинна кінцева точка розглядався рівень сироваткового ПСА через 12 міс лікування. Цей показник визначали на початку дослідження та через кожні 3 міс (у пацієнтів, що отримували ЛА у дозі 22,5 мг) чи 6 міс (45 мг) протягом 12 міс.

Результати

Були проаналізовані дані 1906 пацієнтів. Медіана віку склала 75 років, медіана часу після встановлення діагнозу – 11,2 міс. Метастази у кістках були у 8% учасників, інші віддалені метастази – у 1,3%, метастази у лімфатичних вузлах – у 2%. У 58,5% учасників діагностували коморбідні стани, у більшості випадків – кардіоваскулярні захворювання.

Попередньо гормональну терапію отримували 43,2% учасників дослідження. Клінічно значущих відмінностей між пацієнтами, що раніше не зазнавали АД, хворими, які вже лікувалися ЛА, та особами, що приймали інші агоністи ЛРГ, не зафіксовано.

Таблиця. Вміст ПСА (початковий, через 6 та 12 міс лікування ЛА) в окремих дослідженнях ЛА при введенні 1 раз на 3 та 6 міс, а також узагальнені показники

Показник	ЛА для введення 1 раз на 3 міс (n=553)	ЛА для введення 1 раз на 6 міс (n=1134)	Узагальнені дані (n=1698)
Вихідний рівень			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	76,27±418,04	81,3±636,78	79,76±572,66
Медіана (розмах)	13,8 (6,0-38,3)	11,5 (4,8-27,3)	12,0 (5,3-31,0)
Через 6 міс			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	6,84±52,08	8,34±51,03	8,16±53,16
Медіана (розмах)	0,6 (0,1-2,2)	0,7 (0,1-2,4)	0,6 (0,1-2,4)
Через 12 міс			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	17,4±183,91	15,06±106,94	15,92±136,69
Медіана (розмах)	0,5 (0,1-2,0)	0,5 (0,1-1,9)	0,5 (0,1-1,9)

Основним показанням до призначення депо-форм ЛА у цьому дослідженні був місцевопоширений рак передміхурової залози (42,1%), іншими – неможливість проведення радикальної простатектомії чи променевої терапії (28,2%), підвищення вмісту ПСА після радикальної простатектомії (13,5%) чи променевої терапії (8,1%), наявність віддалених метастазів (12,9%) або метастазів у лімфатичних вузлах (5,6%). У 58,4% пацієнтів ЛА призначали як монотерапію, 34,3% хворих отримували комбіноване лікування ЛА та антиандрогенним препаратом (бікалутамідом – 14,7%; флутамідом – 12,2%; ципротерону ацетатом – 4,7%; золедроновіою кислотою – 8%) або хіміотерапевтичним агентом (естрамустином – 0,7%, доцетакселом – 0,4%).

12-місячний курс лікування не закінчили 129 (6,8%) пацієнтів, 28 з яких померли, 22 не з'явилися на контрольний візит, 15 відзначили недостатній терапевтичний ефект, а 4 припинили терапію у зв'язку з побічними ефектами. В інших випадках причини припинення лікування залишилися невідомими.

Таким чином, відомості про рівень ПСА у повному обсязі були отримані у 1698 пацієнтів. Упродовж періоду спостереження медіана сироваткового ПСА знизилася на 96% – з 12,0 до 0,5 нг/мл. Це зниження було зівставним у групах ЛА при введенні 1 раз на 3 та 6 міс (з 13,8 до 0,5 нг/мл та з 11,5 до 0,5 нг/мл відповідно; табл.). Аналіз зниження вмісту ПСА також не виявив залежності від попереднього лікування.

Побічні ефекти відзначали у 167 (8,8%) пацієнтів. Нетяжкі побічні ефекти розвинулися у 109 (5,7%) учасників; найчастішими з них були біль у місці ін'єкції (2,3%) та відчуття припливу жару (1,6%). Побічні ефекти були визнані лікарем як точно або імовірно пов'язані з лікуванням ЛА в 1,3% учасників. Тяжкі побічні реакції виявляли у 3,0% хворих. У пацієнтів із цими реакціями було зафіксовано 14 смертей, переважно пов'язаних з основним захворюванням та розвитком поліорганної недостатності. Кардіоваскулярні тяжкі побічні реакції включали цереброваскулярні події (n=6), серцеву недостатність (n=5), колапс (n=4) тощо. Однак достовірно пов'язаним із лікуванням ЛА було визнано лише один випадок тяжкої побічної реакції.

Обговорення

Це дослідження становить собою найбільший наявний на сьогодні аналіз ефективності та переносимості ЛА при раку передміхурової залози у рутинній клінічній

практиці. Цей аналіз узагальнює дані двох неінтервенційних досліджень, що включали 1906 пацієнтів.

З часу виведення ЛА на фармацевтичний ринок було опубліковано результати трьох неінтервенційних досліджень, присвячених застосуванню агоністів ЛРГ у щоденній клінічній практиці: французького дослідження ELIRE (форми для введення через 3 та 6 міс) [11], бельгійського дослідження MANTA (введення через 1 та 3 міс) [12] та німецького неінтервенційного дослідження (введення через 6 міс) [10].

Результати зазначеного узагальненого аналізу продемонстрували істотне зниження медіани ПСА (на 96%) через 12 міс регулярного введення депо-форм ЛА 1 раз на 3 та 6 міс (табл.).

Тоді як клінічні дослідження демонструють ефективність і переносимість ліків у однорідних популяціях пацієнтів, що відповідають чітким критеріям включення та виключення, дослідження рутинної клінічної практики охоплюють набагато ширше коло хворих. Порівняно з учасниками ключових випробувань ЛА, популяція пацієнтів цього аналізу була значно більш гетерогенною і характеризувалася відмінностями у властивостях пухлин, показаннях до призначення ЛА, коморбідних станах. Така гетерогенність віддзеркалена також у верхній межі рівня ПСА у хворих, включених у це дослідження (0,02-17300 нг/мл), порівняно з базисними випробуваннями (форма для введення через 3 міс: 0,2-5270 нг/мл; через 6 міс: 0,19-2284 нг/мл) [7, 8].

На відміну від клінічних досліджень, значна кількість пацієнтів отримувала ЛА у поєднанні з антиандрогеном, бісфосфонатом чи хіміотерапевтичним препаратом. Також не було жодних обмежень стосовно попереднього проведення гормонотерапії, тоді як у клінічних дослідженнях вимагалось ≥3 міс перерви після попереднього лікування [7, 8]. До цього аналізу було включено хворих, яким виконували АД раніше або на момент початку дослідження. Нижчий початковий рівень ПСА у пацієнтів, які раніше отримували лікування, ніж у хворих, які ніколи не лікувалися, свідчить, що перерва між попередньою терапією та призначенням депо-форм ЛА була порівняно нетривалою.

Середні показники та медіана рівня ПСА у цьому аналізі різко відрізнялися, що зумовлено значною варіабельністю початкових даних. Оскільки у базисних дослідженнях депо-форм ЛА [7, 8] представлено середні значення, а у цьому аналізі – медіани, безпосередньо порівнювати отримані результати неможливо. Однак результати цього аналізу демонструють, що у більшості пацієнтів депо-форми ЛА для введення 1 раз на 3 та 6 міс здатні ефективно знижувати рівень ПСА незалежно від статусу попереднього лікування агоністами ЛРГ.

Побічні реакції у цьому дослідженні фіксували рідше, ніж у попередніх клінічних випробуваннях [7, 8]. Передусім була зареєстрована менша кількість припливів жару та реакцій у місці ін'єкції. Потенційними поясненнями цього факту можуть бути одночасне призначення антиандрогенів, які здатні знижувати частоту припливів [5, 6], приблизно у третині випадків; застосування інших гормонотерапевтичних препаратів на початку лікування депо-формами ЛА; менша кількість повідомлень про подібні реакції, оскільки у рутинній клінічній практиці лікарі вважають такі прояви нормою.

У зв'язку з тим, що до цього аналізу було включено неінтервенційні дослідження, отримані дані не є такими всеохоплюючими, як результати рандомізованих контрольованих досліджень, однак аналіз застосування ЛА у широкій популяції пацієнтів може краще відображати ефекти цього препарату у щоденній клінічній практиці.

Висновки

У цьому дослідженні виявлено високу ефективність (за сироватковим рівнем ПСА) та хорошу переносимість депо-форм ЛА для введення через 3 та 6 міс у широкій популяції пацієнтів, у тому числі у хворих, що раніше не лікувалися, та пацієнтів, котрі раніше проходили терапію агоністами ЛРГ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ohlmann C. – H., Gross-Langenhoff M. Efficacy and Tolerability of Leuporelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6-Month Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer. Urol Int; DOI: 10.1159/000479187.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

ПРИГНІЧЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ТЕСТОСТЕРОНУ ДО РІВНЯ ЗОЛОТОГО СТАНДАРТУ ДВОБІЧНОЇ ОРХІЕКТОМІЇ¹⁻⁴

ЄДИНА В УКРАЇНІ ДЕПО-ФОРМА ДЛЯ ВВЕДЕННЯ 1 РАЗ НА 6 МІСЯЦІВ⁵

Нижчий рівень — вищий контроль

ЕЛІГАРД
лейпрорелін

Елігард сприяє зниженню рівня тестостерону та підтриманню його низького рівня^{1-3,6}

Коротка інформація з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛІГАРД 7,5 мг (ELIGARD® 7,5 mg)
ЕЛІГАРД 22,5 мг (ELIGARD® 22,5 mg)
ЕЛІГАРД 45 мг (ELIGARD® 45 mg)

Склад. Діючі речовини: лейпрорелін; попередньо наповнений шприц Б – доступна кількість після змішування з розчинником становить 7,5, або 22,5, або 45 мг лейпрореліну ацетату.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для підшкірних ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Основні фізико-хімічні властивості: попередньо наповнений шприц Б – порошок білого або майже білого кольору; попередньо наповнений шприц А – розчинник.

Фармакотерапевтична група. Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону. Лейпрорелін. Код АТХ L02A E02.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Рівень простатоспецифічного антигену знижувався на 94% при введенні лейпрореліну ацетату в дозі 7,5 мг протягом 6 місяців, на 98 % – у дозі 22,5 мг. Результати досліджень показали, що при тривалому лікуванні рівень тестостерону зберігається нижчим за кастраційний до 7 років та, імовірно, до кінця життя.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози, локалізованого раку передміхурової залози високого ризику та місцево-поширеного раку передміхурової залози у комбінації з опроміненням.

Протипоказання. Гперчутливість до лейпрореліну ацетату, інших агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин. Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам і дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких досліджень щодо вивчення фармакокінетичної взаємодії Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з іншими препаратами не проводилося. Про взаємодію лейпрореліну ацетату з іншими лікарськими препаратами не повідомлялося.

Особливості застосування. При неправильному приготуванні розчину для ін'єкції можлива відсутність ефективності.

Інші явища. При застосуванні агоністів ГнРГ повідомлялося про випадки обструкції сечоводу та компресії спинного мозку.

Застосування у період вагітності або грудного годування. Дані відсутні, лікарський засіб Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не було проведено досліджень впливу препарату Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг на здатність керувати автомобілем і роботу з іншими механізмами.

Передозування. У клінічній практиці не було випадків передозування препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг.	
Побічні реакції.	
Побічні ефекти у клінічних дослідженнях препарату	
Інфекції та інвазії	
часто	назофарингіт
нечасто	інфекція сечовивідних шляхів, локальні шкірні інфекції
Метаболізм та харчові розлади	
нечасто	загострення цукрового діабету
Психічні розлади	
нечасто	аномальні сни, депресія, зниження лібідо
З боку нервової системи	
нечасто	запаморочення, головний біль, гіпестезія, безсоння, розлади смаку
рідко	аномальні мимовільні рухи
Серцеві розлади	
невідомо	подовження інтервалу QT
Судинні порушення	
дуже часто	відчуття припливів
нечасто	підвищений артеріальний тиск, знижений артеріальний тиск
рідко	непритомність, колапс
З боку дихання, грудної клітки та середостіння	
нечасто	ринорея, задишка
Шлунково-кишкові розлади	
часто	нудота, діарея, гастроентерит/коліт
нечасто	запор, сухість у роті, диспепсія, блювання
рідко	метеоризм, відрижка
З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини	
дуже часто	синці, еритема
часто	свербіж, нічне потовиділення
нечасто	липкий піт, підвищене потовиділення
рідко	алопеція, шкірний висип
З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток	
часто	артралгії, біль у кінцівках, м'язах
нечасто	біль у спині, спазми м'язів

З боку нирок та сечовивідних шляхів	
часто	порушення частоти сечовиділення, спазм сечового міхура
нечасто	наявність крові у сечі
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	
часто	болочість грудних залоз, атрофія яєчка
нечасто	гінекомастія, імпотенція
дуже рідко	біль у грудних залозах

Термін придатності – 2 роки. Після дістання з холодильника може зберігатися в оригінальній упаковці при кімнатній температурі (не вище 25 °C) до 4 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °C у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Застосовувати тільки наданий розчинник.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: «Астеллас Фарма Юроп Б. В.», Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. «Астеллас Фарма Юроп Б. В.»: Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V.: Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Детальніша інформація щодо лікарського засобу Елігард міститься в інструкції для медичного застосування (затверджена наказом МОЗ України від 15.02.2017 р. № 141; Р.П. № UA/5758/01/01, Р.П. № UA/5758/01/02, Р.П. № UA/5758/01/03). Зміни внесені наказом МОЗ України від 11.01.2019 р. № 81.

«Астеллас» не рекомендує застосовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування.

Перед призначенням препарату Елігард слід уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування (доступна на www.drلز.kiev.ua).

У разі виникнення побічних ефектів або скарг на якість препарату просимо надсилати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

Література

1. Perez-Marrero R. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 447-57. 2. Chu F.M. et al. J Urol 2002; 168: 1199-203. 3. Crawford E.D. et al. J Urol 2006; 175: 533-6. 4. Mottet N. et al. Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. 5. Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drلز.com.ua/>, станом на листопад 2019. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Елігард доступна на <http://www.drلز.com.ua/> Реєстраційні посвідчення № UA/5758/01/02 та № UA/5758/01/03 від 15.02.2017.



ТОВ «Астеллас Фарма»,
Україна, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13,
корпус 7-В, офіс 41.

Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація у цьому матеріалі призначена лише для фахівців охорони здоров'я з розповсюдженням на спеціалізованих заходах та у медичній пресі.