

Неинтервенционные исследования депо-форм аналогов ЛГРГ при раке предстательной железы в рутинной клинической практике. Старт наблюдательной программы по оценке применения препарата Элигард 45 мг в России

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Сергеевна Маркова, mark-an1@yandex.ru

Открытые наблюдательные исследования позволяют дать объективную оценку лечению в повседневной клинической практике, что является важным как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. С целью описания российского опыта использования препарата Элигард 45 мг в лечении распространенного рака предстательной железы (РПЖ) в рутинной клинической практике в 2013 г. было начато многоцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование EQUILIBRIUM. Всего в программу включены 623 пациента с различными стадиями и предшествующим лечением РПЖ. Средний возраст больных составил $68,9 \pm 8,55$ года, средний уровень простатспецифического антигена (ПСА) у них был равен $42,2$ нг/мл, средний уровень тестостерона — 89 нг/дл. При этом концентрация тестостерона перед началом терапии определялась только у 1/3 пациентов. На момент включения в программу пациенты имели достаточно высокий уровень качества жизни по данным опросника EQ-5D-5L — среднее значение индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хорошее состояние здоровья). Большинство пациентов в рамках исследования получали гормональную терапию Элигардом 45 мг по поводу местно-распространенного РПЖ, и лишь у 15,89 % больных определялись отдаленные метастазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наблюдательные исследования, кастрационная терапия, гормональная терапия, уровень простатспецифического антигена, уровень тестостерона, лутеинизирующий гормон релизинг-гормона, депо-формы аналогов лутеинизирующего гормона релизинг-гормона, лейпрорелина ацетат, Элигард 45 мг

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-68-72

Noninterventional studies of depot formulations of LHRH analogues for prostate cancer in routine clinical practice. The launch of an observational program to assess the use of Eligard 45 mg in Russia

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Open-label observational studies can objectively assess treatment in routine clinical practice, which is important from both the scientific and pharmacoeconomical points of view. In 2013, a multicenter open-label prospective observational EQUILIBRIUM study was initiated to describe the Russian experience with Eligard 45 mg used to treat disseminated prostate cancer (PC) in routine clinical practice. A total of 623 patients who had different stages of PC and had been previously treated for this condition were included in the program. The mean age of the patients was 68.9 ± 8.55 years; their mean level of prostate-specific antigen was equal to 42.2 ng/ml and that of testosterone was 89 ng/dl. At the same time, pretreatment testosterone concentrations were measured in only one third of the patients. When included in the program, the patients had a rather high quality of life as evidenced by the EQ-5D-5L questionnaire: its mean index was 0.84 ± 0.18 scores (complete well-being was taken as 1); the mean visual analogue scale health status scores were 75.15 ± 16.5 mm (0, worst health; 100, best health). During the study, most patients received hormone therapy with Eligard 45 for locally advanced PC and distant metastases were detectable in only 15.89 % of the patients.

Key words: prostate cancer; observational studies; castration therapy; hormone therapy; prostate-specific antigen level; testosterone level; luteinizing hormone-releasing hormone; depot formulations of luteinizing hormone-releasing hormone; leuprorelin acetate; Eligard 45 mg

Гормональная терапия (ГТ) аналогами лутеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) при распространенном раке предстательной железы (РПЖ) чаще всего проводится в течение нескольких лет. Сегодня, когда выбор аналогов ЛГРГ достаточно широк, а на замену

ежедневным подкожным инъекциям пришли депо-формы аналогов ЛГРГ, позволяющие делать инъекции не чаще 1 раза в месяц, безусловный интерес представляют особенности выбора врачом аналога ЛГРГ и режима его введения, а также отбор пациентов для проведения ГТ.

Наблюдательные, или неинтервенционные, исследования позволяют дать объективную оценку лечению в рутинной клинической практике, что, несомненно, важно как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. Для нашей страны это несколько новый вид исследовательской работы, который стал получать распространение лишь в последние несколько лет [1]. Мониторинг в условиях реальной клинической практики дает возможность не только проанализировать характер и объем лечения, но и расширить круг сведений о его отдаленных результатах, спектре и частоте нежелательных явлений. Кроме того, на практике наблюдается влияние человеческого и различных социальных факторов, не учитываемых при проведении рандомизированных клинических исследований, которые имеют четкий протокол действий. В Директиве Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС от 4 апреля 2001 г. дается следующее определение данному виду исследований: «Неинтервенционные исследования — это такие исследования, в которых лекарственное (-ые) средство (-а) назначается (-ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы» [2].

Как видно из представленного выше определения, проводимые в рамках разрешенной терапии наблюдательные программы призваны лишь фиксировать применяемое лечение с последующим анализом полученных данных стандартными методами описательной статистики. При этом исключается какое-либо влияние исследователя на выбор схемы лечения. Также наблюдательные программы, безусловно, интересны с точки зрения объективной оценки реальной популярности пациентов, получающих то или иное лечение.

По результатам наблюдательного исследования ELIRE, оценивавшего роль 3- и 6-месячных депо-форм аналогов ЛГРГ в лечении распространенного гормонозависимого РПЖ, основными мотивами для назначения ГТ являлись высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА) и наличие метастазов. Выбор 3- или 6-месячной депо-формы аналога ЛГРГ зависел от возраста (27,2 % против 44,0 %), наличия беспокойства у пациента о ходе лечения (27,2 % против 16,8 %) и его предпочтений (3,2 % против 18,4 %). Пациенты, получавшие 6-месячные депо-формы, как правило, были старше, более комплаентны и имели более спокойное отношение к своему заболеванию. Приемлемая периодичность обследований явилась критерием вы-

бора 3-месячной депо-формы аналогов ЛГРГ, в то время как преимуществом для назначения 6-месячной депо-формы стали более длительный интервал между обследованиями и возможность для пациента не беспокоиться о своем заболевании в течение 6 мес [3].

О том, какой режим введения аналога ЛГРГ предпочитают пациенты и чем объясняется этот выбор, более подробно рассказывается в работе F. Montorsi и соавт. [4]. По данным опроса 402 пациентов из разных стран Европы, получавших ГТ аналогами ЛГРГ по поводу распространенного РПЖ, большинство пациентов (70 %) получали 3-месячные депо-формы, 21 % пациентов — 6-месячные депо-формы и 9 % — 1-месячные депо-формы аналогов ЛГРГ. Независимо от текущего режима введения аналога ЛГРГ большинство мужчин (60 %) выбрали полугодовые интервалы между инъекциями препарата (Франция — 68 %, Германия — 63 %, Италия — 67 %, Польша — 44 %; Испания — 71 %); 91 % опрошенных пациентов, уже получающих 6-месячные депо-формы, предпочли эту схему 1- и 3-месячным интервалам. К преимуществам 6-месячных депо-форм были отнесены удобство режима введения и ассоциированное с этим улучшение качества жизни, а также меньшее количество инъекций. Примерно 1/3 (36 %) пациентов считали оптимальными 3-месячные интервалы введения препарата, основываясь на совете врача, нежелании менять привычный режим лечения, мнении о предпочтительности данной схемы или желании сохранить чувство уверенности в безопасности и эффективности терапии. Также 1/3 (32 %) пациентов не знали о возможности изменения интервалов введения препарата, а 41 % — не обсуждали с врачом периодичность лечения, несмотря на то что 77 % опрошенных считали этот аспект важным. Таким образом, депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес пользуются наибольшей популярностью среди пациентов по сравнению с ежемесячными инъекциями. Большинство мужчин считают более удобными 6-месячные депо-формы препаратов, хотя пока еще значительная часть (32 %) пациентов не участвует в выборе схемы введения препарата по тем или иным причинам.

Одним из активно используемых в клинической практике агонистов ЛГРГ является Элигард (Astellas), который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата, использующую специальную запатентованную систему постепенного высвобождения действующего вещества Атригель. В России с 2009 г. доступны 3 депо-формы препарата Элигард для подкожного введения различной длительности действия: 1 мес (7,5 мг), 3 мес (22,5 мг) и 6 мес (45 мг). Все 3 дозировки показали одинаковую эффективность в отношении снижения уровня тестостерона, сопоставимую с хирургической кастрацией, в нескольких крупных клинических исследованиях [5–7].

Наблюдательные программы по оценке результатов лечения препаратом Элигард в рутинной клинической практике уже проводились в ряде европейских стран [7, 8]. Примером проспективного неинтервенционного исследования препарата Элигард может быть работа Ulf W. Tunn и соавт., в которой оценивалась эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг) в рутинной клинической практике в Германии [9]. В исследовании участвовали 1273 пациента с распространенным РПЖ. Было показано, что значимое снижение уровней ПСА и тестостерона, сопоставимое с результатами клинических исследований, может быть достигнуто при использовании 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата и в рутинной клинической практике. Средний уровень ПСА и тестостерона снизился на 96 % (с 11,6 до 0,5 нг/мл) и 90 % (с 89 до 9 нг/дл) через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг. Длительный период действия являлся главным аргументом для практикующих врачей при назначении 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата, что может быть особенно удобно для пациентов, которые не имеют возможности часто посещать клинику.

В 2014 г. были опубликованы результаты еще одного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности 1- и 3-месячных депо-форм препарата Элигард в рутинной клинической практике в Бельгии (MANTA), включавшего 247 больных РПЖ [10]. В этой работе также было подтверждено, что 1- и 3-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата эффективно снижают уровень ПСА и тестостерона в рутинной клинической практике. Через 6 мес после первого введения депо-формы лейпрорелина ацетата длительностью 1 или 3 мес средний уровень ПСА снижался на 95 % (с 12 до 0,6 нг/мл), а уровень тестостерона на 94 % (с 360 до 20 нг/дл). Что касается безопасности и переносимости данных депо-форм лейпрорелина ацетата, было показано, что меньшее число больных испытывали побочные эффекты, связанные с лечением, в рутинной клинической практике по сравнению с результатами клинических исследований [5, 6].

В России недавно стартовала первая проспективная многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных распространенным РПЖ в рутинной клинической практике. Согласно протоколу исследования в программе предполагалось участие около 75 онкоурологов и 750 пациентов на территории РФ. Объектом исследования являются больные гормонозависимым РПЖ независимо от предшествующего лечения и стадии заболевания, получающие в качестве основной терапии Элигард 45 мг. Решение врача о назначении ГТ Элигардом 45 мг предшествовало включению

пациента в данную наблюдательную программу. Проведение ГТ планируется в течение 24 мес, т. е. за время наблюдения каждый пациент получит 4 инъекции препарата Элигард 45 мг, посещая врача каждые 6 мес. Первичными конечными точками исследования являются изменения уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови через 12 мес и 24 мес лечения.

В настоящий момент в исследование включено 623 пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 69 (от 46 до 96) лет. По результатам заполнения опросника оценки качества жизни EQ-5D-5L на момент включения в программу среднее значение его индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хоро-

Таблица 1. Исходные характеристики больных РПЖ ($n = 623$), включенных в исследование (по протоколу ELI-RUS-001)

Исходные данные	Среднее значение (минимум — максимум)	Медиана (Q25–Q75)
Возраст, лет	69 (46–96)	68 (63–75)
Исходный уровень ПСА, нг/мл	42,2 (0–2152)	8,7 (2,6–25,5)
Исходный уровень тестостерона, нг/дл	89 (0,07–925)	17,2 (5,7–49,0)
Классификация TNM	Число больных (%)	
Категория T:		
T1	44 (7,06)	
T2	210 (33,71)	
T3	308 (49,44)	
T4	32 (5,14)	
Tx	4 (0,64)	
Категория N:		
N0	298 (47,83)	
N+	69 (11,08)	
Nx	231 (37,08)	
Категория M:		
M0	431 (69,18)	
M1	99 (15,89)	
Mx	68 (10,92)	
Нет данных	25 (4,01)	
Предшествующее лечение	Число больных (%)	
Радикальная простатэктомия	112 (18)	
Лучевая терапия	74 (11,9)	
ГТ*	216 (34,7)	
Неизвестно	221 (35,5)	
Всего	623 (100)	

* ГТ как самостоятельный метод лечения (без предшествующего радикального лечения).

Таблица 2. Структура первичного назначения ГТ

Предшествующая терапия	Число больных (%)
Кастрационная терапия	351 (88,4)
Золадекс	151 (38,0)
Элигард (всего)	106 (26,7)
Элигард 7,5 мг	42 (10,6)
Элигард 22,5 мг	59 (14,9)
Элигард (дозировка не указана)	5 (1,3)
Бусерелин	47 (11,8)
Диферелин	38 (9,6)
Люкрин депо	5 (1,3)
Фирмагон	4 (1,0)
Последовательное использование аналогов ЛГРГ*	14 (4,0)
МАБ*	43 (12,3)
Монотерапия антиандрогенами	61 (15,4)
Всего	397 (100)

* Среди получавших кастрационную терапию.

шее состояние здоровья) [8]. Оценка распределения ответов по 5 базовым разделам опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) показала, что 75 % пациентов сообщали об отсутствии или наличии лишь незначительного нарушения качества жизни. Биопсия предстательной железы с целью верификации диагноза выполнялась в 95,8 % случаев. Наиболее часто встречались опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (в 30,7 % случаев). Баллы по шкале Глисона ≥ 8 определялись у 149 пациентов (23,9 %) пациентов. На момент включения в исследование средний уровень ПСА составил 42,2 нг/мл, средний уровень тестостерона — 89 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии проводилось только у 1/3 пациентов. В зарубежных наблюдательных программах также констатируется низкий уровень мониторинга тестостерона, что,

конечно, идет вразрез с международными рекомендациями [9, 10].

При рассмотрении структуры предшествующего лечения ГТ до включения в наблюдательную программу получали 397 пациентов, из которых 216 получали только ГТ, а 181 — в комбинации с локальным лечением. Большинству пациентов проводили кастрационную терапию различными аналогами ЛГРГ (табл. 2). В 15,4 % случаев использовали режим монотерапии стероидными и нестероидными антиандрогенами. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) назначалась в среднем каждому 10-му пациенту. Переход на другой аналог ЛГРГ осуществлялся только у 4,0 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Элигард как предшествующую терапию получали 26,7 % больных, половине из которых назначалась 3-месячная депо-форма этого препарата.

В большинстве случаев ГТ исследуемым препаратом Элигард 45 мг проводилась по поводу местнораспространенного РПЖ, отдаленные метастазы определялись лишь у 15,89 % больных (табл. 1). Предпочтение отдавалось монотерапии Элигардом 45 мг. Только 9,3 % пациентов получали комбинированную ГТ. Одновременно с препаратом исследования назначались бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат и золедроновая кислота. В рамках МАБ бикалутамид использовали почти в 2 раза чаще флутамида. В настоящее время пациенты продолжают лечение в рамках наблюдательной программы. Уже скоро будут получены первые промежуточные результаты исследования.

Таким образом, неинтервенционные исследования являются новым и перспективным направлением научно-исследовательской работы и представляют интерес с практической точки зрения. Исследования депо-форм аналогов ЛГРГ в рутинной клинической практике показали большую востребованность депо-форм длительностью 3 и 6 мес, преимущественно за счет более удобных интервалов обследования по сравнению с 1-месячными депо-формами. Реже стала использоваться МАБ, но по-прежнему популярной среди врачей остается монотерапия антиандрогенами. На практике, вопреки клиническим рекомендациям, основным критерием эффективности ГТ остается снижение уровня ПСА, но не тестостерона, который определяется только у 1/3 пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика 2011;1:19–24.

[Volskaya E.A. The essentials of good clinical practice for non-interventional drug studies. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice 2011;1:19–24. (In Russ.)].

2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member

States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

3. Ouzaid I., Roupert M. The role of a 6-month depot form of hormone therapy in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: results from the 'ELIRE' observational study. *Prog Urol* 2011;21:866–74.
4. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.055>
5. Perez-Marrero R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing

a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902–14.

6. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199–203.
7. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533–6.
8. Herdman M., Gudex C., Lloyd A. et al. Development and preliminary testing of the

new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research* 2011;20(10):1727–36.

9. Tunn Ulf W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011. <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>
10. Braeckman J., Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci* 2014;10(3):477–483.