

ISSN 1726-9776 (Print)  
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 13

№

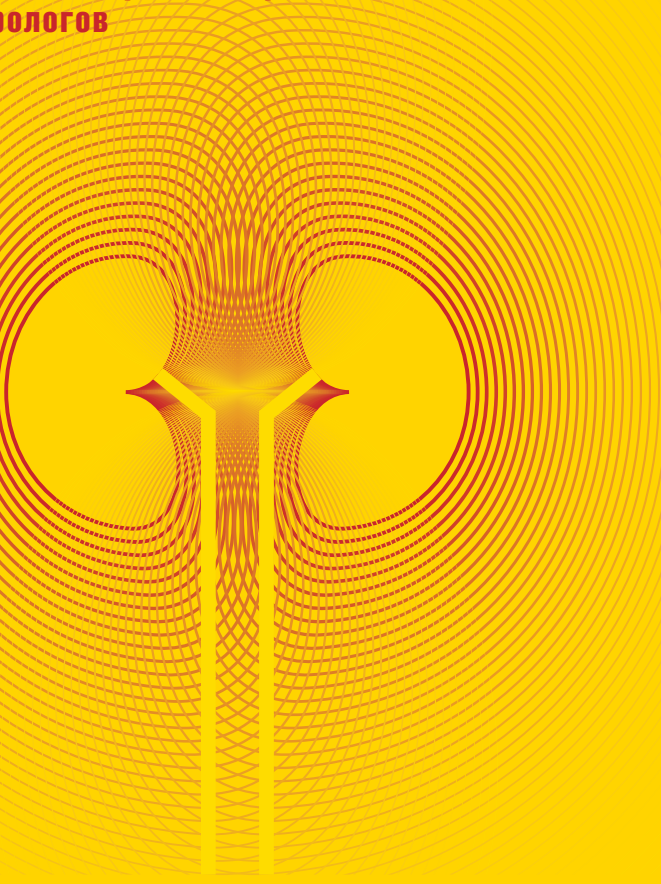
2

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

**2017**

**Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов**

ОНКОУРОЛОГИЯ



# Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анна Сергеевна Маркова [mark-an1@ya.ru](mailto:mark-an1@ya.ru)

**Введение.** По данным клинических исследований, 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата 45 мг (Элигард, Астеллас Фарма), также как и другие депо-формы (на 1 и 3 мес) этого препарата, показала свою эффективность в отношении снижения уровней простатического специфического антигена (ПСА) и тестостерона, а также хорошую переносимость у больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Однако рамки клинических исследований ограничены жесткими критериями включения и исключения.

**Цель исследования,** спонсированного компанией Астеллас Фарма в России, – оценка эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в обширной и гетерогенной популяции пациентов, наблюдаемых в рутинной клинической практике в России.

**Материалы и методы.** Проведено неинтервенционное многоцентровое исследование (наблюдательная программа) среди больных распространенным РПЖ (стадии T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup> или с прогрессированием после местного лечения), которым назначали Элигард 45 мг. Наблюдение за пациентами проводили каждые 6 мес в течение 24 мес лечения. В исследовании приняли участие 53 онкоуролога из лечебных учреждений России.

**Результаты.** В исследование были включены 640 пациентов, из которых 524 соответствовали критериям включения/исключения. Средний возраст больных составил  $69,0 \pm 8,6$  года (46–96 лет). В большинстве случаев гормональная терапия Элигардом 45 мг проводилась по поводу местно-распространенного РПЖ (50 % больных), отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным первично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали препарат в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. Монотерапию Элигардом 45 мг проводили в 92,75 % случаях. Только 7,25 % пациентов получили комбинированную гормональную терапию Элигардом 45 мг и бикалутамидом, флутамидом и золедроновой кислотой. Средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с  $38,47$  до  $7,05$  нг/мл) после 24 мес лечения, в то время как средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с  $92,12$  до  $11,03$  нг/дл). Уровень тестостерона  $<50$  и  $20$  нг/дл достигнут у 97 и 88 % пациентов. Изменение среднего уровня качества жизни больных выявлено на основании данных опросника EQ-5D-5L: средняя оценка состояния здоровья согласно визуальной шкале повысилась с  $76,15 \pm 14,10$  до  $78,22 \pm 15,99$  мм. Количество нежелательных явлений терапии было низким и составило 1,41 % в общей популяции пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата хорошо переносится и достоверно снижает уровни сывороточного ПСА и тестостерона в повседневной клинической практике у больных распространенным РПЖ. Эти данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях.

**Ключевые слова:** распространенный рак предстательной железы, лейпрорелина ацетат, Элигард, неинтервенционное исследование, тестостерон, простатический специфический антиген, качество жизни, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-79-86

**Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation**

*V.B. Matveev, A.S. Markova*

*N.N. Blokhin Russian Cancer Reseach Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Introduction.** The 6-month depot formulation of leuproreline acetate 45 mg (Eligard, Astellas Pharma) was shown to reduce the levels of prostate-specific antigen (PSA) and testosterone and to be well tolerated in patients with advanced prostate cancer (PCa) in clinical trials as well as other depot formulations of leuproreline acetate (1- and 3-month). However, clinical trials are limited by strict patient inclusion and exclusion criteria.

**Objective** of this study, sponsored by Astellas Pharma Russia, was to assess whether the efficacy and tolerability of the 6-month leuprorelin depot formulation could be confirmed in a broad and heterogeneous patient population encountered in daily clinical practice in the Russian Federation.

**Materials and methods.** A non-interventional multicenter study (a observational program) was conducted in male patients with advanced PCa (T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup>, or with progression after local treatment) to whom Eligard 45 mg had been prescribed. Patients were followed every 6 months up to 24 months of treatment. Fifty three uro-oncologists from out-patient clinics in the Russia participated in the study.

**Results.** The study enrolled 640 patients, of which 524 met inclusion/exclusion criteria. Mean age of the patients was 69.0 ± 8.6 years old (from 46 to 96 years old). In most cases hormonal therapy with Eligard 45 mg was performed for locally advanced PCa (50 % of patients), distant metastases were detected in 15 % subjects only, nodal involvement was detected in 12 % patients. Patients with initially localized prostate cancer (41.4 %) were prescribed Eligard 45 mg because of progression of their disease after local treatment or inability to receive any other treatment. Eligard 45 mg monotherapy was used in 92.75 % cases. Only 7.25 % patients received combined hormonal therapy with Eligard 45 mg and bicalutamide, flutamide and zoledronic acid. Mean serum PSA level was reduced by 81,7 % from 38,47 ng/ml at baseline to 7.05 ng/ml after 24 months of treatment, while mean testosterone level was reduced by 88 % from 92.12 to 11.03 ng/dl. Testosterone level below 50 and 20 ng/dl was reached by 97 and 88 % of patients. There was a change in mean quality of life based on EQ-5D-5L questionnaire: mean value of health status according to visual scale increased from 76.15 ± 14.10 to 78.22 ± 15.99 mm. The number of adverse drug reactions was low and amounted to 1.41 % of all patient population. Asthenia, headache, arterial hypertension, dizziness and nausea were the most commonly reported adverse drug reactions.

**Conclusions.** These results suggest that the 6-month leuprorelin acetate depot formulations are well tolerated and reliably lower serum PSA and testosterone levels in daily clinical practice in patients with advanced PCa. These data are consistent with efficacy and tolerability results from clinical trials.

**Key words:** advanced prostate cancer, leuproreline acetate, Eligard, non-interventional study, testosterone, prostatic specific antigen, quality of life, luteinizing hormone releasing hormone agonist

**Введение**

В России рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых частых онкологических патологий у мужчин, занимая 2-е место (14,4 %) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого. В 2015 г. в нашей стране были зарегистрированы 38 812 новых случаев РПЖ. С каждым годом число больных РПЖ увеличивается, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил более 100 % [1]. Несмотря на устойчивую тенденцию к увеличению числа больных локализованными формами РПЖ, доля пациентов с III–IV стадиями заболевания продолжает оставаться высокой (44 %) [2]. Как известно, именно пациенты с распространенным РПЖ составляют целевую популяцию, которой показана андрогендепривационная терапия как в монорежиме, так и в составе мультимодального лечения. Хотя в некоторых случаях гормональная терапия (ГТ) используется у пациентов с более ранними стадиями заболевания, а также у больных с биохимическим рецидивом опухоли после перенесенной радикальной простатэктомии или лучевой терапии. Кроме того, ГТ сохраняет свою актуальность и после развития

кастрационной резистентности, действуя синергично с химиотерапией таксанами и антиандрогенами нового поколения [3].

Альтернативой двухсторонней орхэктомии, как эталону андрогендепривационной терапии, является фармакологическая кастрация. Последняя сопоставима по эффективности с хирургическим методом [4, 5]. Именно лекарственной депривации андрогенов по ряду причин отдают предпочтение большинство пациентов. Препараты для фармакологической кастрации представлены преимущественно агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), доступными в удобных для использования депо-формах разной продолжительности действия (от 1 до 6 мес). Характерная особенность применения этой группы препаратов – наличие «вспышки» уровня тестостерона, возникающей в первые дни после начала лечения и обусловленной стимулирующим действием агонистов ЛГРГ на рецепторы передней доли гипофиза, а также «микровспышек» уровня тестостерона в процессе лечения. В конечном итоге первоначальный всплеск уровня тестостерона

сменяется его выраженным снижением за счет истощения пула рецепторов гипофиза. Подавление выработки мужских половых гормонов позволяет уменьшить размеры опухоли и клинические проявления заболевания, а также замедлить его прогрессирование [3].

Кастрационный уровень тестостерона достигается у большинства пациентов в течение 2–4 нед после начала лечения агонистами ЛГРГ [6]. С 2015 г. принят новый стандарт кастрационного уровня тестостерона, который сменил действовавший в течение длительного времени стандарт <50 нг/дл, или 0,5 нг/мл, или 1,7 нмоль/л, что связано с разработкой и внедрением более чувствительных тест-систем. Согласно современным рекомендациям целевой уровень тестостерона должен быть <20 нг/дл, или 0,2 нг/мл, или 0,7 нмоль/л [3, 7]. Превышение установленной границы говорит о недостаточной эффективности проводимой ГТ, поэтому определение уровня тестостерона является обязательным как после начала, так и на протяжении курса лечения агонистами ЛГРГ.

#### Наблюдательная программа RU-EGD-NI-001

Элигард (Астеллас Фарма) — один из широко применяемых в России агонистов ЛГРГ, который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата с уникальной системой доставки Атригель на основе биоразлагаемого полимерного матрикса. При подкожном введении образуется сферический имплантат, который медленно деградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина ацетата. С 2009 г. на российском рынке доступны 3 депо-формы препарата Элигард: на 1 (7,5 мг), 3 (22,5 мг) и 6 (45 мг) мес. В клинических исследованиях всех 3 депо-форм препарата было продемонстрировано, что применение Элигарда приводит к значимому снижению уровня тестостерона и простатического специфического

антигена (ПСА) у больных РПЖ. Однако клинические исследования часто ограничены определенной категорией пациентов в связи с жесткими критериями включения и исключения [8–11].

Таким образом, настоящая наблюдательная программа была призвана подтвердить эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы Элигарда у широкого круга больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов.

Наблюдательная программа, стартовавшая в 2013 г., представляет собой неинтервенционное многоцентровое исследование, основной целью которого являлась оценка изменения уровней ПСА и тестостерона на фоне лечения Элигардом 45 мг. Вторичные цели программы включали анализ частоты возникновения нежелательных реакций, оценку качества жизни больных РПЖ на фоне терапии, а также оценку их исходных характеристик и анамнеза заболевания. В исследование были набраны 640 мужчин с распространенным РПЖ (стадии T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup> или прогрессирование после местного лечения). В окончательный анализ результатов программы вошли только 524 пациента, так как остальные (21,7 %) были исключены из исследования в течение 24 мес по разным причинам. Все пациенты получали терапию 6-месячной депо-формой препарата Элигард 45 мг. Наблюдение за больными проводили каждые 6 мес в течение 24 мес. За это время пациент получал 4 инъекции Элигарда 45 мг. В исследовании приняли участие 53 онкоуролога из лечебных учреждений России. Согласно условиям протокола решение о назначении Элигарда 45 мг принималось врачом вне рамок исследования и до включения в него пациента, только по усмотрению врача.

#### Результаты

Средний возраст пациентов составил 69,0 ± 8,6 года (46–96 лет). Основные исходные

**Таблица 1.** Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 524), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от возраста, уровней простатического специфического антигена и тестостерона

**Table 1.** Baseline data on patients with prostate cancer (n = 524) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to age, prostate-specific antigen and testosterone levels

Показатель Characteristic	Среднее значение (минимум, максимум) Mean value (minimum, maximum)	Медиана (Q25–75) Median (Q25–75)
Возраст, лет Age, years	69 (46–96)	68 (63–75)
Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл (n = 494) Baseline prostate-specific antigen level, ng/ml (n = 494)	38,47 (0–2152)	8,6 (2,5–24,0)
Исходный уровень тестостерона, нг/дл (n = 146) Baseline testosterone level, ng/dl (n = 146)	92,12 (0,08–925,00)	16,34 (5,75–42,60)

**Таблица 2.** Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 524), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от классификации TNM и предшествующего лечения

**Table 2.** Baseline data on patients with prostate cancer (n = 524) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to the TNM classification and previous treatment

Показатель Characteristic	n	%
<b>Классификация TNM</b> <i>TNM classification</i>		
<b>Категория T:</b> T category:		
T0	1	0,19
T1	36	6,87
T2	180	34,35
T3	261	49,81
T4	23	4,39
Tx	2	0,38
Нет данных No data	21	4,01
<b>Категория N:</b> N category:		
N0	241	45,99
N1	63	12,02
Nx	199	37,98
Нет данных No data	21	4,01
<b>Категория M:</b> M category:		
M0	361	68,89
M1	79	15,08
Mx	63	12,02
Нет данных No data	21	4,01
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>524</b>	<b>100</b>
<b>Предшествующее лечение</b> <i>Previous treatment</i>		
Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy	98	18,70
Лучевая терапия Beam therapy	51	9,73
Гормональная терапия* Hormonal therapy*	350	66,80
Нет данных No data	25	4,77
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>524</b>	<b>100</b>

\*Включая гормональную терапию в комбинации с локальным лечением.

\*Including hormonal therapy in combination with local treatment.

характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1, 2. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза проводили

**Таблица 3.** Структура назначений сопутствующей терапии

**Table 3.** Structure of prescribed concomitant therapy

Препарат Drug	n	%
Бикалутамид Bicalutamide	5	13,16
Бикалутамид, золедроновая кислота Bicalutamide, zoledronic acid	1	2,63
Золедроновая кислота Zoledronic acid	6	15,79
Золедроновая кислота, флутамид Zoledronic acid, flutamide	1	2,63
Флутамид Flutamide	6	15,79
Нет данных No data	19	50,0
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>38</b>	<b>100</b>

у 503 (96 %) из 524 больных. Преобладали (31,9 %) умеренно-дифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7. Сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$  определялась у 136 (26,0 %) из 524 пациентов. На момент включения в наблюдательную программу средний уровень ПСА составил 38,47 нг/мл, средний уровень тестостерона – 92,12 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии выполняли только у 146 (27,9 %) из 524 больных. В большинстве (50 %) случаев ГТ Элигардом 45 мг проводили по поводу местно-распространенного РПЖ, отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным превично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали Элигард 45 мг в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. В рамках программы большинство (92,75 %) пациентов получали монотерапию Элигардом 45 мг, и только 38 (7,25 %) из 524 пациентов – комбинированное лечение. Сочетанно назначали бикалутамид, флутамид и золедроновую кислоту (табл. 3).

Согласно данным анализа структуры предшествующего лечения 350 пациентов использовали другие виды ГТ до включения в наблюдательную программу, из них 126 больных получали только ГТ, 224 – ГТ в комбинации с локальным лечением. В большинстве случаев проводили кастрационную терапию аналогами ЛГРГ (табл. 4). В 14,86 % случаев использовали монотерапию стероидными и несте-

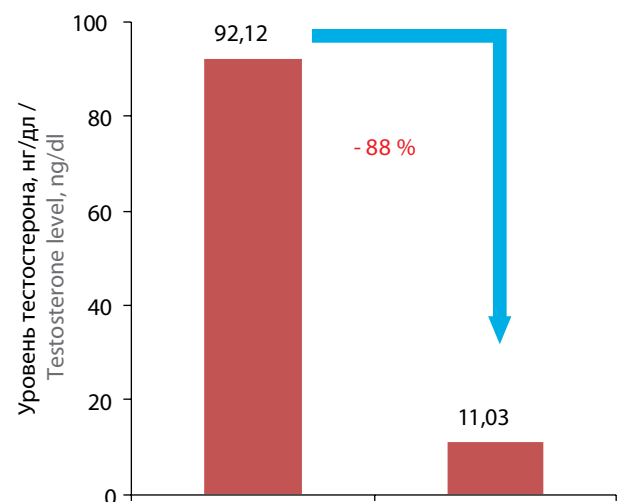
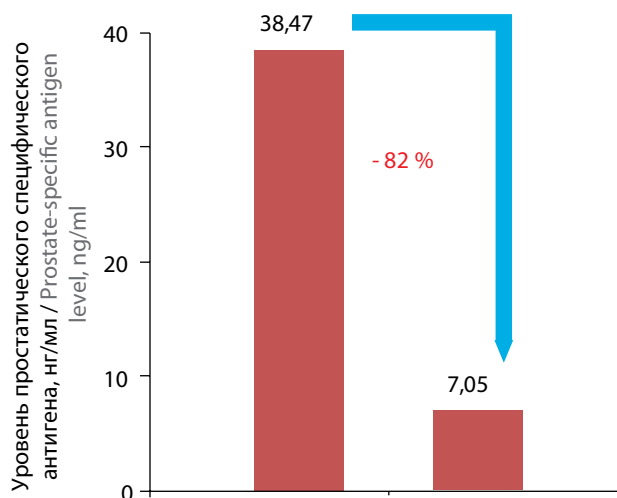
**Таблица 4.** Структура предшествующего назначения гормональной терапии

**Table 4.** Structure of previous prescribed hormonal therapy

Предшествующая терапия Previous therapy	n	%
Кастрационная терапия Castration therapy	298	85,14
Золадекс Zoladex	114	32,57
Элигард (всего) Eligard (total)	102	29,14
Элигард 7,5 мг Eligard 7.5 mg	39	11,14
Элигард 22,5 мг Eligard 22.5 mg	60	17,14
Элигард (дозировка неизвестна) Eligard (unknown dose)	3	0,86
Бусерелин Buserelin	39	11,14
Диферелин Diphereline	36	10,29
Люкрин депо Lucrin depot	3	0,86
Фирмагон Firmagon	4	1,14
Последовательное использование аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона*	14	4,76
Subsequent use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone*		
Максимальная андрогенная блокада*	28	9,50
Maximum androgen blockade*		
Монотерапия антиандрогенами	52	14,86
Antiandrogen monotherapy		
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>350</b>	<b>100</b>

\*Среди получавших кастрационную терапию.  
\*Among patients receiving castration therapy.

роидными антиандрогенами. Максимальную андрогенную блокаду назначали примерно 1 из 10 больных. Переход к другому аналогу ЛГРГ проводили только у 4,76 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Предшествующее лечение Элигардом (преимущественно 3-месячной депо-формой препарата) выполняли в 29,14 % случаев.



Динамика изменения уровней простатического специфического антигена и тестостерона через 24 мес лечения Элигардом 45 мг  
Dynamics of prostate-specific antigen and testosterone levels after 24 months of Eligard 45 mg treatment

Через 24 мес терапии Элигардом 45 мг средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с 38,47 до 7,05 нг/мл) ( $n = 496$ ). Только у 27,9 % пациентов, включенных в исследование, проводилось определение уровня тестостерона в сыворотке крови в начале исследования, что позволило оценить его динамику. Среди этих пациентов средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с 92,12 до 11,03 нг/дл) через 24 мес лечения (см. рисунок). Уровень тестостерона  $<50$  и  $<20$  нг/дл (1,7 и 0,7 нмоль/л) достигнут у 97,0 и 88,0 % пациентов соответственно (табл. 5).

Оценку качества жизни пациентов ( $n = 261$ ) в процессе лечения Элигардом 45 мг проводили по данным опросника EQ-5D-5L. На момент включения в программу среднее значение индекса качества жизни составило  $0,86 \pm 0,15$  балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение

**Таблица 5.** Частота достижения уровня тестостерона <50 и <20 нг/дл через 24 мес лечения Элигардом 45 мг

**Table 5.** Rate of achievement of <50 and <20 ng/dl testosterone levels 24 months after Eligard 45 mg treatment

Показатель Characteristic	Показатель достигнут (да/нет) Value reached (yes/no)	n	%
Уровень тестостерона <50 нг/дл (1,7 нмоль/л) Testosterone level <50 ng/dl (1.7 nmol/l)	Да Yes	141	96,58
	Нет No	5	3,42
Уровень тестостерона <20 нг/дл (0,7 нмоль/л) Testosterone level <20 ng/dl (0.7 nmol/l)	Да Yes	128	87,67
	Нет No	18	12,33
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>146</i>	<i>100</i>

оценки состояния здоровья по визуальной шкале –  $76,15 \pm 14,10$  мм (0 – самое плохое, 100 – самое хорошее состояние здоровья). Через 24 мес лечения среднее значение индекса качества жизни существенно не изменилось ( $0,86 \pm 0,19$  балла), в то время как среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале повысилось до  $78,22 \pm 15,99$  мм. Перед началом лечения из 261 пациента у 107 (41,0 %) имелись проблемы с подвижностью, у 80 (30,7 %) – с самообслуживанием, у 112 (42,9 %) – трудности в повседневной деятельности, у 142 (54,4 %) – боль/дискомфорт, у 131 (50,2 %) – тревога/депрессия. Через 24 мес лечения доля пациентов, имеющих проблемы с подвижностью, составила 41,8 % (109/261), с самообслуживанием – 34,5 % (90/261), в повседневной деятельности – 43,3 % (113/261), боль/дискомфорт – 44,4 % (116/261), тревогу/депрессию – 36,4 % (95/261).

Доля нежелательных явлений терапии была низкой и составила 1,41 % в общей популяции пациентов. Встречались такие нежелательные явления, как астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота. Однако следует отметить, что регистрация побочных эффектов в рамках данной наблюдательной программы проводилась методом спонтанного репортирования только на плановых визитах больных, что может объяснить низкую частоту выявления нежелательных явлений у пациентов. По данным международных клинических исследований с применением препарата Элигард, самыми распространенными побочными эффектами являлись: «приливы», недомогание, тошнота, слабость и местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались приблизительно у 58 % пациентов [8–11].

### Обсуждение

Оценка результатов лечения в рамках неинтервенционного обсервационного исследования представляет особый интерес, так как в условиях ежедневной клинической практики можно наблюдать истинно гетерогенную популяцию пациентов и реальную картину лечебного процесса, на который оказывают влияние человеческий и социальные факторы, обычно не учитываемые при проведении рандомизированных клинических исследований. Данная программа имеет ограничения, характерные для неконтролируемого наблюдательного исследования. Но безусловным ее достоинством является наличие большой выборки, которая обеспечивает хорошую репрезентативность больных распространенным РПЖ и позволяет дать дополнительную объективную информацию о специфике лечения в рутинной клинической практике.

Так, данные по исходному уровню тестостерона имеются только у трети больных, что говорит об ориентации врачей в большей степени на уровень ПСА, чем тестостерона при проведении ГТ. Вопреки клиническим рекомендациям в ежедневной клинической практике определение уровня тестостерона чаще всего выполняется при росте уровня ПСА на фоне кастрационной терапии или при возобновлении ГТ.

Анализ структуры предшествующей ГТ показывает, что в большинстве случаев проводится монотерапия агонистами и реже (1,14 %) антагонистом ЛГРГ дегареликсом. Максимальная андрогенная блокада применялась только у 28 (9,5 %) больных. Редко производится замена одного препарата для фармакологической кастрации на его аналог (4,76 %). Около 15,0 % пациентов получают монотерапию антиандрогенами в рутинной клинической практике, несмотря

на более низкую эффективность по сравнению с кастрацией [12].

Предшествующее лечение Элигардом проводилось в 29,14 % случаев, причем 3-месячные депо-формы препарата применялись чаще чем 1-месячные, что демонстрирует востребованность депо-форм агонистов ЛГРГ более продолжительного действия. Как показано в работе F. Montorsi и соавт. (2014), проанализировавших данные опроса 402 больных РПЖ относительно длительности приема депо-форм агонистов ЛГРГ, большей популярностью пользуются депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес по сравнению с ежемесячными инъекциями [13].

Врачи также больше доверяют эффективности депо-форм продолжительного действия. Так, в наблюдательной программе по оценке эффективности и безопасности 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным РПЖ в Германии длительный период действия считался главным аргументом для практикующих врачей. Результаты снижения уровней ПСА и тестостерона в немецком исследовании схожи с полученными в России. По данным U.W. Tunn и соавт. (2011), средний уровень ПСА снизился на 94 % (с 11,6 до 0,7 нг/мл), а тестостерона — на 89 % (с 89 до 10 нг/дл) через 6 мес после введения Элигарда 45 мг [14].

Следует отметить, что на всем протяжении периода лечения, который составил 24 мес (что является немалым сроком для больных распространенным РПЖ, имеющих симптомы заболевания) в целом удалось сохранить физическое и моральное состояние пациентов на том же уровне, что и на момент включения в программу. Тенденция к незначительному ухудшению показателей объясняется ожидаемым прогрессированием РПЖ в течение длительного периода наблюдения.

### Заключение

Таким образом, полученные данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях [8–11] и других опубликованных наблюдательных программах [13, 15]. Результаты этого исследования демонстрируют хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в отношении снижения уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ в рутинной клинической практике. Анализ параметров качества жизни с использованием опросника EQ-5D-5L показал, что терапия Элигардом 45 мг ассоциирована с улучшением качества жизни больных распространенным РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2017. 146 p.
4. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol 2008;42(3):220–9. DOI: 10.1080/00365590801943274. PMID: 18432528.
5. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132(7):566–77. PMID: 10744594.
6. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
7. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015. 137 p.
8. Perez-Marreno 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(11):1902–14. PMID: 12501882.
9. Perez-Marreno R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447. PMID: 14996640.
10. 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(3):1199–203. DOI: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b. PMID: 12187267.
11. 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(2):533–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00161-8. PMID: 16406989.
12. Kunath F., Grobe H.R., Rücker G. et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD009266.



- DOI: 10.1002/14651858.CD009266.pub2. PMID: 24979481.
13. 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* 2015;67(1):177–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.055. PMID: 25220374.
14. Tunn U.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;11:15. DOI: 10.1186/1471-2490-11-15. PMID: 21801354. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>.
15. Braeckman J., Michiels 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):477–83. DOI: 10.5114/aoms.2014.43743. PMID: 25097577.

ОНКОУРОЛОГИЯ 2'2017 ТОМ 13, стр. 79-86 тираж 2000 экз.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».



Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхизектомии<sup>1-4</sup>

# ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ 1 РАЗ В 6 НЕДЕЛЬ<sup>5</sup> БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ<sup>6</sup>

Ниже уровень — выше контроль

**Элигард®**  
лейпрорелин

## Краткая информация из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элигард®

Регистрационный номер: ЛСР-006156/09

Торговое наименование: Элигард

Международное непатентованное или группировочное наименование: лейпрорелин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Показания к применению

Повышенная чувствительность к лейпрорелину, другим агонистам GnRH или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лейпрорелину, другим агонистам GnRH или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация.

Противопоказано женщинам и детям.

В качестве единственного лечения у пациентов с раком предстательной железы со сдавлением спинного мозга или наличием метастазов в позвоночник.

**Способ применения и дозы**

Элигард должен применяться только под контролем специалиста здравоохранения, имеющего достаточный опыт для оценки эффекта лечения.

Элигард назначается в виде подкожной инъекции один раз в месяц при дозировке 7,5 мг, один раз в три месяца при дозировке 22,5 мг и один раз в шесть месяцев при дозировке 45 мг. Содержимое двух заранее наполненных стерильных шприцев должно быть смешано непосредственно перед подкожным введением препарата Элигард. Введенный раствор образует depot препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение лейпрорелина в течение указанного периода. Как правило, терапия распространяемого рака предстательной железы с использованием Элигард предусматривает длительное лечение и не должна прекращаться при наступлении улучшения или ремиссии. Элигард может использоваться в качестве неадаптивной или адаптивной терапии в сочетании с лучевой терапией у пациентов с локализованным раком высокой степени и метастас-распространенным раком простаты.

Место инъекции следует периодически менять. Избегать попадания препарата в артерию или вену.

Ответ на терапию препаратом ЭЛИГАРД необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивалась в течение первых 2 недель лечения у большинства пациентов, не подвергавшихся орхизектомии, а затем снижалась до уровня ниже таковых при медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. После достижения данных показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом (<1,0% случаев преходящего повышения концентраций тестостерона). Если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне. В случае предполагаемой или известной ошибки при смешивании у пациента должна быть определена концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, не подвергавшимся хирургической кастрации и получающим агонисты GnRH, такие как лейпрорелин, лечение агонистами GnRH может быть продолжено на фоне применения ингибиторов биосинтеза андрогенов или ингибиторов андрогенных рецепторов.

Клинические данные по применению Элигард у больных с печеночной или почечной недостаточностью или известной ошибкой при смешивании у пациента должны быть определены концентрация тестостерона в связи с тем, что в результате неправильного приготовления, смешивания или введения препарата могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

**Побочное действие**

Нежелательные явления, вызванные приемом препарата Элигард, обусловлены главным образом специфическими фармакологическими действиями лейпрорелина, вызывающими увеличение и снижение концентрации гормонов. Самыми распространяемыми побочными эффектами являются приливы, недомогание, тошнота и слабость. Местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдаются у приблизительно 58% пациентов.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы во время проведения клинических исследований препарата Элигард у пациентов с распространяющимся раком предстательной железы (часто побочных реакций, приведенных ниже, изменена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто

(> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), редко (> 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные явления в ходе клинических исследований препарата Элигард

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто назофарингит

нечасто инфекция мочевыводящих путей, ограниченная инфекция кожных покровов

Нарушения питания и обмена веществ

нечасто ухудшение течения сахарного диабета

Психические нарушения

нечасто нарушения сна, депрессия, снижение либидо

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто головкружение, головная боль, гистестезия, бессонница,

нечасто нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния, вертиго

редко невропатические патологические движения

Нарушения со стороны сердца

неизвестно удлинение интервала QT

Нарушения со стороны сосудистой системы

очень часто «приливы»

нечасто повышение артериального давления, снижение артериального давления

редко обморок, коллапс

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения

нечасто ринорея, диспноэ

неизвестно интерстициальное заболевание легких

Нарушения со стороны пищеварительной системы

часто тошнота, диарея, гастрит/ригидит

нечасто запор, сухость во рту, диспепсия, рвота

редко метеоризм, отрыжка

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

очень часто экзема, эритема

часто зуд, ночная потливость

нечасто холодный пот, повышенное потоотделение

редко алопеция кожной тули

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

часто артралгия, боль в конечностях, миалгия, дрощь, слабость

нечасто боли в спине, мышечные судороги

Нарушения со стороны мочевого пузыря, гениталий, увеличение частоты мочеиспускания, задержка мочеиспускания

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

часто болезненность грудных желез, боль в молочках, атрофия

нечасто гипертрофия грудных желез, бесплодие, эректильная дисфункция, уменьшение размеров полового члена

редко гинекомастия, импотенция, тестикулярные нарушения

неизвестно боль в грудной железе

Системные нарушения и осложнения в месте введения

очень часто повышенная утомляемость, жжение в месте введения, парестезия

часто недомогание, боль в месте введения, кровапотение, жжение

нечасто (ощущение покалывания в месте инъекции)

редко зуд в месте введения, легкая, болезненная опухоль, пирексия

очень редко образование язвы в месте введения некроз в месте введения

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто гематологические изменения, анемия

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях

часто повышение концентрации креатинина и активности креатининфосфокиназы, увеличение времени коагуляции

нечасто повышение активности аланинаминотрансферазы, гипертриглицеридемия, увеличение протромбинового времени, повышение массы тела

К другим notableм явлениям при приеме лейпрорелина азетата относятся: периферический отек, знобление легких, ощущение сербцебания, миалгия, мышечная слабость, нарушение кожной чувствительности, озноб, головкружение, зуд, амблиопия и нарушение зрения. Редко поступали сообщения о случаях возникновения инфаркта, вызванного гипотензивной апплексией после приема агонистов GnRH краткосрочного и длительного действия. Также были зафиксированы случаи возникновения тромбоцитопении и лейкопении, изменения толерантности к глюкозе.

После введения аналога агониста GnRH редко были описаны случаи возникновения судорог.

После введения агониста GnRH редко были описаны случаи развития анафилактических/анафилактикоидных реакций.

Местные реакции после введения препарата Элигард также же, как и при подкожном введении других препаратов.

В целом, местные реакции после введения препарата носят умеренный характер и являются краткосрочными.

Изменения в плотности костей

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхизектомии или терапии агонистами GnRH. Можно предположить, что долгосрочная терапия лейпрорелином приводит к усилению остеопороза, что повышает риск переломов.

**Усиление симптомов и признаков заболевания.**

Терапия лейпрорелином азетатом может привести к усилению симптомов заболевания в течение первых недель лечения. В случае заболеваний с метастазами в позвоночник и/или обструкцией мочевых путей или гематурией, возможно возникновение таких неврологических осложнений, как слабость и/или парестезия нижних конечностей или ухудшение симптомов нарушения мочеиспускания.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия.**

Исследования по изучению фармакокинетического взаимодействия препарата Элигард с другими препаратами не проводились. О взаимодействии Элигард с другими лекарственными препаратами не сообщалось.

В связи с тем, что андрогенная депривация может удлинять интервал QT, должно быть тщательно взвешено одновременное применение препарата Элигард с другими препаратами, удлиняющими интервал QT или препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «спирит», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дисопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, абутинил), метадон, кофеинизация, нейролептики и т.д.

**Особые указания**

При метельной подготовке раствора для подкожного введения могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

Элигард должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Ответ на терапию препаратом Элигард необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивается в первые 3 дня лечения у большинства пациентов без орхизектомии, а затем снижается до уровня медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. Восстановленные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом. В случае, если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне.

Андрогенная депривация на терапии может удлинять интервал QT. Перед назначением препарата Элигард врач должен оценивать соотношение пользы и риска (включая возникновение желудочковой тахикардии типа «спирит») у пациентов с заболеваниями или факторами риска удлинения интервала QT, принимающих препараты, которые могут удлинить интервал QT.

**Заболелания сердечно-сосудистой системы.**

Соблюдая осторожность при приеме мучимых препаратов-агонистов GnRH, такой риск не подкреплен достаточным количеством результатов в пределах обычного диапазона показателей, поэтому ему следует внимательно оценивать выгоду с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при принятии решения о выборе метода лечения для пациентов, страдающих раком простаты. Пациенты, принимающие препараты-агонисты GnRH, должны проходить обследование на предмет появления симптомов и признаков, свидетельствующих о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также проходить лечение, основанное на современных принципах клинической практики.

**Временное повышение содержания тестостерона.**

Элигард, как и другие препараты-агонисты GnRH, в течение первой недели лечения вызывает кратковременное повышение концентрации тестостерона, дигидротестостерона и кислой фосфатазы в сыворотке крови, в связи с чем у пациентов могут усилиться симптомы или возникнуть новые, такие как боль в костях, неврологические расстройства, гематурия, обструкция мочеоттока или иррадиационная обструкция. Эти симптомы обычно проходят при продолжении терапии. Дополнительное применение соответствующего антиандрогена за три дня до начала терапии Элигардом и продолжение его приема в течение первых двух или трех недель лечения продлужает последствия первоначального повышения или развития почечной недостаточности следует прибегнуть к стандартной терапии.

После выполнения кастрации хирургическим путем применение Элигард не приводит к дальнейшему снижению тестостерона в сыворотке крови.

При применении агонистов GnRH сообщалось также о случаях возникновения обструкции мочевых путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с тах и без фатальных осложнений. В случае компрессии спинного мозга или развития почечной недостаточности следует прибегнуть к стандартной терапии.

За пациентами с метастазами в позвоночник и/или головной мозг, а также за пациентами с обструкцией мочевых путей должно вестись тщательное наблюдение в течение первых нескольких недель лечения.

У определенных процента пациентов опухоли резистентны к гормональной терапии. Отсутствие улучшения клинических показателей, несмотря на подавление выработки тестостерона, диагностируется, как отсутствие эффективности при дальнейшей терапии препаратом Элигард.

**Изменение плотности костей.**

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхизектомии или терапии агонистами GnRH.

Антиандрогенная терапия значительно повышает риск переломов костей в результате возникновения остеопороза. Информация по данному вопросу в настоящее время ограничена. Тем не менее, связанные с развитием остеопороза, отмечались у 5% пациентов, получавших антиандрогенную терапию на протяжении 22 месяцев, а также у 4% больных при продолжительности лечения от 5 до 10 лет. В целом, риск переломов костей в результате возникновения остеопороза выше таковой для патологических переломов. Помимо продолжительного дефицита тестостерона на развитие остеопороза может влиять преклонный возраст, курение, потребление алкоголя, лишний вес и недостаточные физические нагрузки.

**Гипотензивная аптопсия.**

В течение пострегистрационного периода применения препарата, поступали сообщения о случаях возникновения гипотензивной аптопсии (редко) (клинический синдром, возникающий после инфаркта гипотензии). У большинства пациентов симптомы проявлялись после приема препаратов-агонистов GnRH через 2 недели после приема первой дозы, у некоторых — в течение первого часа. В данном случае гипотензивная аптопсия проявляется в виде таких симптомов как головная боль, рвота, нарушение зрения, офтальмопатия, изменение психического состояния и сердечно-сосудистой деятельности и требует немедленного оказания медицинской помощи.

**Гипергликемия и сахарный диабет.**

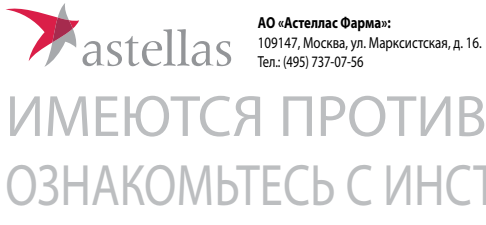
Гипергликемия и повышенный риск развития сахарного диабета отмечались у мужчин, принимавших препараты-агонисты GnRH. Гипергликемия может свидетельствовать о развитии сахарного диабета или ухудшении гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Следует периодически проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов, принимающих препараты-агонисты GnRH, а также осуществлять подбор необходимых современных методов лечения гипергликемии или сахарного диабета.

В течение пострегистрационного периода поступали сообщения о возникновении обструкции мочевыводящих путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с развитием осложнений, так и без них. В случае компрессии спинного мозга или развития нарушения функции почек следует назначить стандартную терапию этих осложнений.

За пациентами с метастазами в позвоночник и/или головном мозге, а также за пациентами с обструкцией мочевыводящих путей следует вестись тщательное наблюдение в течение первых нескольких недель лечения.

### Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14.
2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203.
3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6.
4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. <http://www.uroweb.org>, по состоянию декабрь 2017 г.
5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. По состоянию декабрь 2018 года.
6. Medigene. QL1 Sy Eligard dosage vials EU approval. <https://www.reuters.com/article/USJ5136246332007083>.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 20.07.2009. С инструкцией можно ознакомиться на [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru).



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.