

Фармакодинамическая эквивалентность применения 3-месячной и 28-дневной формы Декапептила депо медленного высвобождения у пациентов с распространенным раком предстательной железы

P. Teillac¹, C.F. Heyns², A.V. Kaisary³, O. Bouchot⁴, J. Blumberg⁵

¹Centre Hospitalier Universitaire Saint Louis, Paris, France; ²Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Department of Urology, Tygerberg, South Africa; ³Royal Free Hospital, Department of Urology, London, UK; ⁴CHRU Hotel-Dieu, Nantes; ⁵Beaufour Ipsen Pharma, Paris, France

PHARMACODYNAMIC EQUIVALENCE OF USING 3-MONTH AND 28-DAY SUSTAINED-RELEASE DECAPEPTYL DEPOT FORMULATIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER

P. Teillac¹, C.F. Heyns², A.V. Kaisary³, O. Bouchot⁴, J. Blumberg⁵

¹Centre Hospitalier Universitaire Saint Louis, Paris, France; ²Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Department of Urology, Tygerberg, South Africa; ³Royal Free Hospital, Department of Urology, London, UK; ⁴CHRU Hotel-Dieu, Nantes, and ⁵Beaufour Ipsen Pharma, Paris, France

Objective: to evaluate the pharmacodynamic equivalence of 3-month and 28-day formulations of triptoreline, a sustained-release luteinizing hormone (LH)-releasing hormone analogue.

Subjects and methods. The patients who had a verified diagnosis of locally advanced or metastatic prostate cancer were randomized into groups to have either one injection of a 3-month dosage form ($n = 63$) or 3 injections of a 28-day formulation at 28-day intervals ($n = 68$). The onset rate of drug-induced castration, which was defined as a percentage of the patients achieving a plasma testosterone level of ≤ 0.5 ng/ml, was compared on day 84 (i.e. thrice every 28 days). The plasma profiles of testosterone, LH, and triptoreline, as well as the changes in the plasma concentration of prostate-specific antigen (PSA) from the baseline values were estimated within 3 months (from the initiation of therapy to day 91).

Results. In the 3-month and 28-day groups, the onset rate of drug-induced castration was 98 and 96%, respectively (at confidence intervals (94.2% bilaterally) in $[-8.1\%; 9.6\%]$). The median time for drug-induced castration was 18.8 and 18.5 days, respectively ($p = 0.86$; log-rank test). The ratios of the mean peak plasma concentrations to AUC₉₁ of the two formulations for testosterone and LH were within 0.80; 1.25 equivalence interval. By day 91, the mean PSA level was decreased by 91.0 and 91.7%, respectively ($p = 0.73$).

Conclusion. The use of the two formulations during 3 months is pharmacologically equal.

Введение

Андрогенная депривация является основой лечения пациентов с распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Поскольку андрогены играют роль факторов роста для клеток карциномы предстательной железы, вмешательство в сигнальный каскад андрогенов клинически значимо улучшит состояние большинства пациентов. Положительная динамика будет проявляться в уменьшении симптомов, связанных с болезнью, и снижением уровня простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови. Снижение уровня сывороточного ПСА отражает уменьшение выработки белка ПСА клетками, поскольку промотор гена ПСА отчасти регулируется андрогенами. Большая часть циркулирующих андрогенов производится яичками в виде тестостерона, а оставшееся количество вырабатывается в надпочечниках. Андрогенная депривация быстро наступает после орхиэктомии, но может также возникать

при использовании лекарственных и гормональных препаратов. Таким образом, подавление продукции тестостерона может быть легко достигнуто при назначении аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). Нейроэндокринный контроль секреции гонадотропина хорошо изучен. ЛГРГ, секретируемый гипоталамусом, стимулирует синтез и выделение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом. Продолжительность действия естественного пептида ЛГРГ довольно коротка. Однако были синтезированы аналоги с более продолжительным периодом полужизни и большей активностью. В трипторелине (Диферелин®), или D-Trp-6-ЛГРГ, 6-я аминокислота глицин заменена на D-триптофан. Это привело к нарастанию устойчивости к действию ферментов, повышению сродства к рецепторам и активности. При высокой концентрации и длительном воздействии этот агонист ЛГРГ вызывает после крат-

ковременной гиперстимуляции снижение числа рецепторов ЛГРГ и десенситизацию гонадотропных клеток, что приводит к блокаде выработки тестостерона клетками Лейдига и снижению уровня гормона до состояния кастрации. У пациентов с распространенным РПЖ применение трипторелина, как и других аналогов ЛГРГ, так же эффективно, как и орхиэктомия. Кроме того, медикаментозное лечение не имеет психотравмирующего фактора, характерного для хирургической кастрации, и многие пациенты отдают предпочтение андрогенной деривации, проводимой в интермиттирующем режиме. Считается, что подъем уровней ЛГ и тестостерона в первые 2 нед лечения может усугубить течение болезни. В связи с этим аналоги ЛГРГ для предупреждения возникновения клинических эффектов, связанных с всплеском уровней ЛГ и тестостерона, обычно используются в сочетании с такими антиандрогенами, как флутамид.

Материалы и методы

С июля 1998 г. по май 1999 г. 133 пациента в возрасте от 18 лет и старше с гистологически верифицированным местно-распространенным или метастатическим РПЖ, подлежащих гормональной терапии, с уровнем тестостерона в пределах лабораторной нормы, вошли в открытое исследование, проводимое в параллельных группах по изучению эквивалентности 3-месячной и 28-дневной лекарственных форм. Критериями исключения пациентов из исследования были предшествующая орхиэктомия, применение агонистов ЛГРГ, эстрогенов или стероидных антиандрогенов. Исследование проводилось в 11 центрах Европы (Франция, Великобритания) и 8 — ЮАР. Протокол исследования был одобрен локальными комитетами по этике, а перед его началом от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В начале 3-месячного периода (0-й день) больные были рандомизированы согласно списку, генерированному компьютерной программой блоками по 4 человека, стратифицированных по центрам. Пациентам внутримышечно проводились инъекции либо 3-месячной, либо 28-дневной лекарственной формы. Также они получали 250 мг флутамида 2 раза в день внутрь в течение 10 дней (дни 0—9). Пациенты, принимавшие 28-дневную лекарственную форму, получили, соответственно, 2 последующие инъекции на 28-й и 56-й дни. Уровни тестостерона, ЛГ и трипторелина в плазме определяли на 0-й день (непосредственно перед инъекцией трипторелина), а затем на 2, 7, 14, 21, 28, 56-й (перед инъекцией в двух последних точках времени), 84-й и 91-й (или 3 мес) дни. Фармако-

динамическую эквивалентность 2 лекарственных форм оценивали на 84-й день, что соответствует 3 периодам по 28 дней, и на 91-й день. Сравнение происходило на основании доли пациентов, у которых было достигнуто значение плазменной концентрации тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл, что соответствует уровню кастрации (основной критерий). Определение уровня тестостерона в плазме проводили централизованно с помощью радиоиммунного анализа (РИА) с воспроизводимостью 15% в диапазоне концентраций 0,5 нг/мл. Плазменные уровни тестостерона и ЛГ как функция времени (дни 0—9) описаны в терминах Стах и AUC91. Лечение также оценивали по изменениям концентрации ПСА к 91-му дню по сравнению с 0-м днем (вторичный критерий).

Результаты

Характеристика пациентов

Из 133 включенных в исследование пациентов 64 были рандомизированы в группу 3-месячной, а 68 — в группу 28-дневной лекарственной формы. Один больной, не отвечавший критериям включения в исследование, рандомизирован не был. Одному пациенту из группы 3-месячной формы, который значительно нарушил протокол в начале исследования, лечение не назначалось, и он был исключен из всех анализов. Таким образом, популяция начавших лечение пациентов (популяция ИТТ) состояла из 63 больных в 3-месячной группе и 68 — в 28-дневной. Восемь пациентов (4 в 3-месячной группе и 4 в 28-дневной) допустили значительные нарушения протокола, что проявилось в отклонении на 4 дня и более от времени получения инъекции и/или забора образцов крови. Таким образом, популяция лиц, выполнивших условия протокола и завершивших исследование (РР), составила 59 и 64 пациента соответственно.

26 (40%) из 65 пациентов в 3-месячной группе и 23 (33,8%) из 68 в 28-дневной перенесли хирургическое вмешательство на предстательной железе (паллиативное, трансуретральная резекция или радикальная простатэктомия) до включения в исследование. По одному пациенту из каждой группы получали наружную радиотерапию до включения в исследование. Средний (СО) возраст составил 72,1 (диапазон 42,4—89,4) года для 131 больного и был схожим для обеих групп лечения. Кроме среднего времени, прошедшего со времени постановки диагноза, более длинного в 3-месячной группе (16,3 мес против 8,2 мес), все остальные характеристики, например средняя масса тела, стадия по Глиссону и классификация TNM (определенная гистопатологически у 99% пациентов), были также сходны в обеих группах лечения. В обеих группах

наблюдалась схожая частота симптомов на день начала исследования: дизурия — у 14 (22%) пациентов в 3-месячной группе и у 13 (19%) — в 28-дневной; обструкция мочевых путей — у 20 (32%) и 18 (26%) соответственно; боль в костях — у 23 (37%) и 27 (40%), приливы — у 2 (3%) пациентов в каждой группе. Импотенция (86% против 69%) и снижение либидо (86% по сравнению с 74%) немного чаще отмечались в 3-месячной группе. Большая частота импотенции, возможно, была связана с большей долей лиц, перенесших хирургическое вмешательство на предстательной железе, в 3-месячной группе, хотя различия между этими процентными соотношениями статистически не анализировались.

Количество пациентов, у которых была достигнута медикаментозная кастрация, и время, необходимое для достижения целевых концентраций гормонов

Процент пациентов, у которых были достигнуты кастрационные уровни тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл, в 2 группах к 84-му дню был схожим. Как следует из 94,2% доверительного интервала (ДИ), нижняя граница эквивалентности составляла -8,1% (ИТТ), что выше, чем предустановленный лимит в -10%, и означает не меньшую эффективность 3-месячной лекарственной формы по сравнению с 28-дневной при уровне 5,8% с двух сторон. К 3-му месяцу (91-му дню) число медикаментозно кастрированных пациентов составило 62 (98%) в 3-месячной группе и 64 (94%) — в 28-дневной. Подобные результаты были получены для популяции РР. В течение 84-дневного периода лечения уровень, соответствующий кастрации, в общей сложности был достигнут у 62 (98%) пациентов в 3-месячной группе и у 67 (98%) — в 28-дневной. Как показано на рис. 1, время до достижения медикаментозной кастрации незначительно различалось между группами ($p=0,86$, логранговый кри-

терий). Среднее время до медикаментозной кастрации (диапазон) составило 18,8 (13,1–32,1) дня в 3-месячной группе и 18,5 (9,8–49,3) дня — в 28-дневной.

Уровни гормонов в плазме крови

Уровни тестостерона в плазме по времени показаны в виде графиков на рис. 2. Как видно, кривые для обеих групп практически идентичны. В частности, ожидаемое начальное повышение уровня тестостерона в обеих группах имеет одинаковую амплитуду и возникает в одно и то же время. Средние показатели C_{max} (СО) составили 25,09 (8,67) нмоль/л для 3-месячной группы и 24,70 (8,69) нмоль/л — для 28-дневной. Средние показатели AUC_{91} были 274,64 (82,58) нмоль $\times$ день $\times$ л⁻¹ и 277,89 (97,17) нмоль $\times$ день $\times$ л⁻¹, 94,2% ДИ отношений средних C_{max} и AUC_{91} 0,897–1,162 и 0,895–1,115 соответственно. Оба находились в пределах интервала 0,80–1,25, указывая на то, что кинетика тестостерона в обеих группах в течение 2 мес была равнозначной. Уровни тестостерона имели тенденцию немного повышаться в 28-дневной группе с 84-го по 91-й день, но следует иметь в виду, что эти пациенты не получили инъекцию 28-дневной лекарственной формы на 84-й день (больные всех групп были включены в период наблюдения — здесь не описано — с 91-го дня с инъекцией 3-месячной лекарственной формы). В обеих группах для ЛГ наблюдались такие же кривые, что и для тестостерона (рис. 3). Соответственно, была продемонстрирована эквивалентность кинетики на основании отношения значений C_{max} (94,2% ДИ 0,865–1,181) и AUC_{91} (94,2% ДИ 0,906–1,140). На 84-й день средняя (СО) концентрация трипторелина (измеренная с помощью РИА) для пациентов, получавших 3-месячную и 28-дневную лекарственные формы, составила 0,075 (0,039) и 0,175 (0,112) нг/мл соответственно.

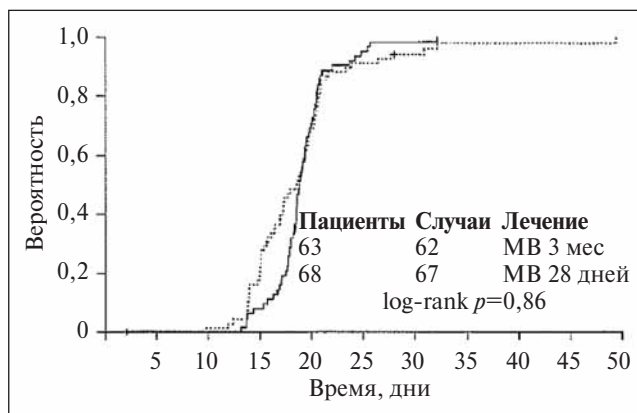


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера для времени до достижения кастрации (популяция ИТТ)

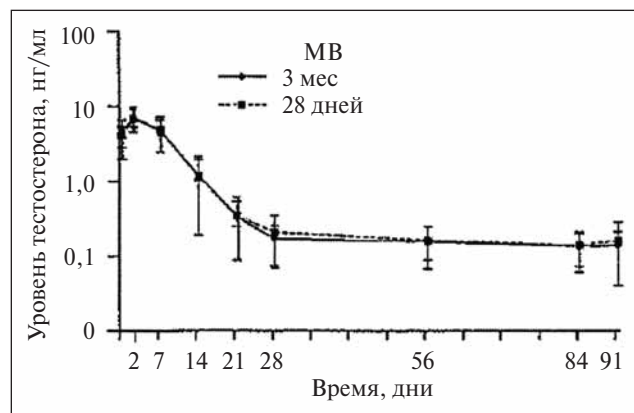


Рис. 2. Плазменные уровни тестостерона в зависимости от времени (СО)

Уровни ПСА

Средние (СО) показатели ПСА в начале исследования были схожими в обеих группах: 354,02 (1425,4) нг/мл в 3-месячной группе и 354,61 (865,3) — в 28-дневной. Средний процент изменения значений к 91-му дню по сравнению с показателями в 0-й день был также сходным: 91,0% (11,8%) и 91,7% (11,2%) снижения соответственно ($p=0,73$). Общее снижение уровней ПСА с 0-го дня проиллюстрировано на рис. 4, где уровни ПСА были разделены на 5 классов: от < 4 до > 100 нг/мл. Видно, что процент пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл значительно возрос в обеих группах к 91-му дню по сравнению с 0-м днем. Напротив, доля пациентов с уровнями ПСА > 10 нг/мл значительно снизилась.

Побочные эффекты

Ожидаемые побочные эффекты у пациентов на фоне только что достигнутой медикаментозной кастрации, такие как приливы, снижение либидо, импотенция и местные реакции, регистрировали с помощью устного опросника. Они наблюдались со сходной частотой в обеих группах лечения. Наиболее часто сообщалось о приливах — 71% пациентов. В начале исследования у большинства больных имели место импотенция и снижение либидо (77 и 79% соответственно). У пациентов без этих симптомов в начале исследования они появились в 66 и 70%.

О прочих нежелательных явлениях, возможно, связанных с лечением, сообщали лишь 19% пациентов с одинаково низкой частотой ($\leq 5\%$) в обеих группах. Это были преимущественно нарушения пищеварения, утомляемость, скелетно-мышечные и головные боли. В большинстве своем они отличались умеренной интенсивностью, и ни одно из них не было серьезным. Только у 1 пациента наблюдалась реакция в месте инъекции при использовании 28-дневной лекарственной формы.

Несмотря на то что орхиэктомия остается стандартной терапией для больных, которым необходима постоянная андрогенная депривация, многие пациенты выберут альтернативное лечение из-за описанного выше психотравмирующего фактора, связанного с необратимостью кастрации, или из-за желания достигать андрогенной депривации обратимого характера. Периодические внутримышечные инъекции трипторелина предоставляют такую возможность. Однако при проведении инъекций в течение каждых 28 дней могут возникнуть проблемы, связанные с комфортом и приверженностью пациента лечению. Использование 3-месячной лекарственной формы позволит снизить частоту инъекций и улуч-

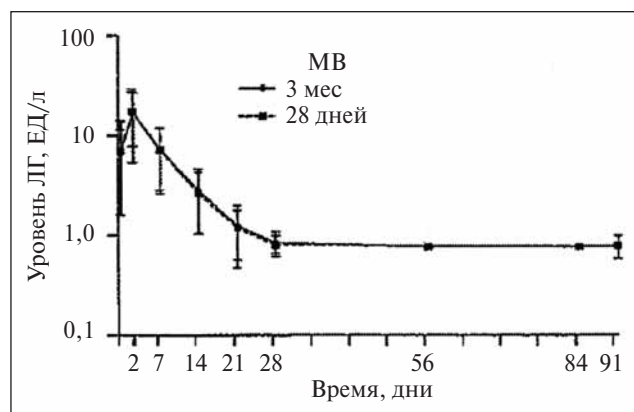


Рис. 3. Плазменные уровни ЛГ (СО)

шить качество жизни пациентов, упростить лечение и, следовательно, снизить общую стоимость лечения.

Таким образом, 1 внутримышечная инъекция 3-месячной лекарственной формы трипторелина оказалась фармакологически эквивалентной 3 инъекциям 28-дневной лекарственной формы. Она так же хорошо переносилась, как и 28-дневная форма.

Со списком литературы можно ознакомиться в оригинальной статье: Norm Res 2004; 62:252—8.

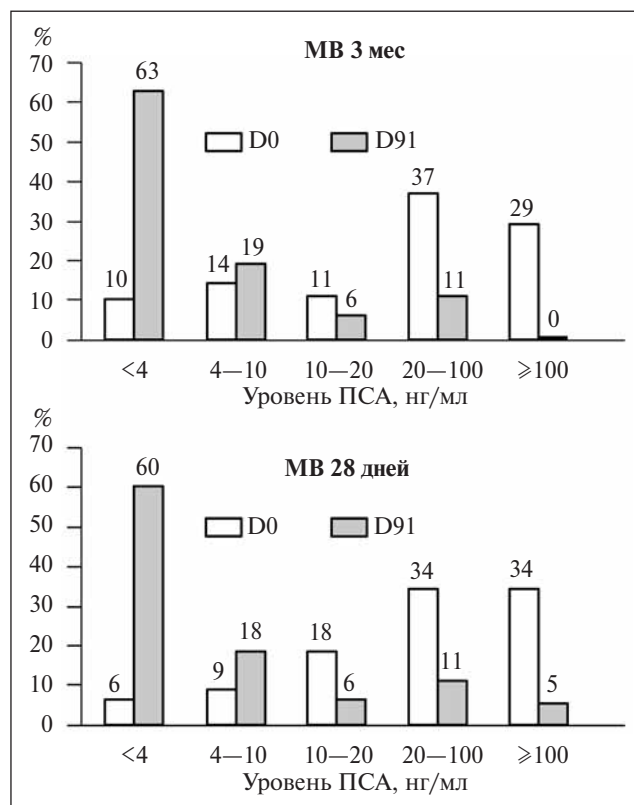


Рис. 4. Уровни ПСА в начале (0-й день) и на 3-й месяц (91-й день)