

Абіратерону ацетат + преднізолон у веденні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози без попередньої хіміотерапії

Останніми роками з'явилися нові схеми лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (мКРРПЗ), як-от комбінація абіратерону ацетату (Зитига®) і преднізолону (ААР). У дослідженні III фази COU-AA-302 у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапії, застосування схеми ААР асоціювалося з покращенням медіани виживаності без радіографічного прогресування з 8 до 16 міс та медіани загальної виживаності із 30,3 до 34,7 міс порівняно з преднізолоном + плацебо. Медіана тривалості лікування за схемою ААР становила 13,8 міс. На підставі цих результатів схема ААР у листопаді 2012 р. була схвалена Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування мКРРПЗ у пацієнтів без симптомів або з легкими симптомами після андроген-деприваційної терапії (АДТ) і яким хіміотерапія поки що клінічно не показана.

Останніми роками підвищується інтерес органів охорони здоров'я і розпорядників бюджету до даних щодо відносної ефективності й цінності нової терапії, отриманих в умовах клінічної практики. Інформація стосовно часу до неефективності лікування є критично важливою для доповнення доказів, які надають рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). Крім того, добре сплановані дослідження із залученням хворих із різних лікувальних закладів дозволяють оцінити ефективність і безпеку лікування широкого спектра пацієнтів, а не лише учасників РКД, які мусять відповідати критеріям включення.

Більшість пацієнтів з мКРРПЗ — це хворі похилого віку із коморбідністю, як-от кардіоваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, діабет та ін. Таких пацієнтів, а також хворих із вісцеральними метастазами недостатньо мірою включають в РКД. Головною метою цього ретроспективного спостережного дослідження було розширити знання щодо лікування абіратерону ацетатом пацієнтів з мКРРПЗ, які раніше не отримували хіміотерапії, в умовах клінічної практики Європи.

У дослідженні взяли участь спеціалісти з урології й онкології, які рутинно займалися лікуванням раку передміхурової залози пізніх стадій. Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони мали підтверджений діагноз мКРРПЗ і отримували терапію за схемою ААР.

Клінічні й демографічні характеристики пацієнтів збирали на момент початку і завершення терапії ААР. Такими характеристиками були вік, супутні захворювання, ключові біохімічні параметри (простатичний специфічний антиген — ПСА, гемоглобін, лужна фосфатаза — ЛФ, лактатдегідрогеназа — ЛДГ), функціональний статус за ECOG та оцінка Глісона.

Первинною кінцевою точкою був час до неефективності лікування, який визначали як період від початку терапії ААР до припинення лікування з будь-яких причин, як-от прогресування хвороби, непереносимість терапії або смерть. Вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВБП), 1-річну виживаність і час до першої «скелетної події».

Результати

Загалом у дослідження включили 481 пацієнта з Бельгії, Франції, Німеччини та Великої Британії.

На початок лікування за схемою ААР середній вік пацієнтів становив 75 років, і тільки 11% хворих були молодшими 65 років. При встановленні початкового діагнозу рак передміхурової залози 48% пацієнтів мали оцінку Глісона 8-10, 42% — 7 або менше (оцінка решти 10% хворих була невідомою); 139 (28,9%) пацієнтів мали віддалені метастази.

Функціональний статус за ECOG до призначення ААР був невідомий у 42% пацієнтів. Серед хворих із відомим статусом більшість мали ECOG 0 або 1. На початок лікування середній рівень ПСА становив 56,2 нг/мл. Відносно велика частка пацієнтів мала супутні кардіоваскулярні захворювання (58,4%), діабет (14,8%) і розлади функції нирок (10,8%). Найчастішими місцями метастазування були кістки й лімфатичні вузли (89,2%), хоча 7,5% пацієнтів мали вісцеральні метастази (цих хворих

виключили з дослідження). Метастази у печінці були наявні в 11 з 36 пацієнтів із вісцеральними метастазами. Переважна більшість (93,6%) хворих отримували медикаментозну АДТ. Прогресування на тлі АДТ було вказано як причина для призначення ААР у 100% хворих. Біохімічне прогресування спостерігалось у 83,8% пацієнтів, радіографічне — у 50,5%, симптомне — у 14,8%.

Відповідно до інструкції для застосування лікарського засобу, усім пацієнтам абіратерону ацетат призначали разом із кортикостероїдом, зазвичай преднізолоном, хоча в деяких випадках використовували дексаметазон. Отже, під схемою ААР у цьому дослідженні слід розуміти комбінацію абіратерону ацетату й обраного кортикостероїда. Час від первинного діагностування раку передміхурової залози до призначення ААР у середньому становив 5 років. За виключенням двох пацієнтів, абіратерону ацетат починали застосовувати у рекомендованій дозі 1000 мг/добу; ця доза не змінювалася у 96% хворих.

Медіана часу до неефективності лікування за схемою ААР становила 10,0 міс (95% довірчий інтервал — ДІ — 9,2-11,1). Протягом періоду спостереження лікування припинили 412 (85,7%) пацієнтів. Серед них 55 (11,4% від усіх учасників дослідження) померли, при цьому жодна смерть не була пов'язана із застосуванням схеми ААР.

Прогресування хвороби (біохімічне, радіографічне, клінічне або будь-яке поєднання) було головною причиною припинення лікування (n=328; 68,2%). У значній частки цих хворих (n=97; 29,6%) єдиною причиною відміни терапії було зазначено біохімічне прогресування. Припинення лікування через токсичність відбулося тільки в 1,9% пацієнтів.

Аналіз даних підгруп пацієнтів показав, що період ≥ 12 міс між двобічною орхіектомією або АДТ і діагностуванням мКРРПЗ асоціювався з довшим часом до прогресування.

Медіана ВБП на тлі терапії за схемою ААР становила 10,8 міс. З огляду на те, що головною причиною припинення лікування було прогресування хвороби, час до відміни терапії та час до прогресування був однаковим у більшості пацієнтів.

Показник однорічної виживаності становив 74,8%. Від початку ААР «скелетні події» зареєстрували лише в 55 пацієнтів, при цьому медіана часу до першої такої події не була досягнута. Частка пацієнтів зі «скелетними подіями» становила 8,9; 11,0 та 11,5% через 12; 24 та 36 міс відповідно.

На момент збору даних 73,1% пацієнтів, які припинили отримувати ААР через інші причини, крім смерті (n=357), продовжили лікування основного захворювання. Приблизно половина (51,6%) із 254 пацієнтів, для яких було зазначено специфічне лікування, отримували хіміотерапію як перше лікування після ААР, зазвичай таксани (доцетаксел або кабазитаксел). Медіана часу до початку першої хіміотерапії після припинення ААР становила 3,3 міс. Другим найчастішим лікуванням після ААР був ензалутамід (24,8% пацієнтів). Гормональну терапію застосовували в 11,8% хворих, радіо-223 дихлорид — у 7,9%.

В одномірному аналізі вищі показники ЛФ (>119 од./л), ЛДГ (>277 од./л), ПСА ($>56,2$ нг/мл),

оцінка Глісона (≥ 8) або гірший функціональний статус за ECOG асоціювалися з коротшим періодом до неефективності лікування за схемою ААР ($p<0,05$), натомість вищий рівень гемоглобіну (>125 г/л) корелював із довшим часом до неефективності лікування ($p<0,05$). Проте у багатомірному аналізі рівень ЛДГ й оцінка Глісона не були статистично пов'язані з часом до неефективності лікування.

При порівнянні початкових характеристик пацієнтів із довшим часом до неефективності лікування (верхній квартиль) і решти хворих було відзначено низку статистично значимих кореляцій. В одномірному регресійному аналізі пацієнти з довшим часом до неефективності лікування мали нижчі рівні ЛФ (119 од./л; $p<0,001$), ЛДГ (227 од./л; $p=0,02236$) або ПСА (56,2 нг/мл; $p=0,0004$), а також із вищою вірогідністю мали ECOG 0 ($p=0,0196$) і менш поширене метастатичне ураження кісток ($p<0,0001$). За оцінкою Глісона ці групи хворих істотно не відрізнялися.

Тільки 57 побічних реакцій (ПР) були розцінені як такі, що пов'язані із лікуванням за схемою ААР. Тридцять дев'ять (8,1%) хворих мали принаймні 1 ПР, з яких 4 пацієнти — 1 або більше тяжких ПР. Побічні реакції були причиною відміни терапії у 17 (3,5%) хворих. ПР, які зустрічалися в 3 або більше пацієнтів, були артеріальна гіпертензія (в 11 пацієнтів), набряки (у 6), астенія (у 5), втома (у 4), нудота/блювання (у 4) і патологічні рівні ферментів (у 4).

Обговорення

Проведене ретроспективне неінтервенційне дослідження дозволило вивчити характеристики і результати лікування 481 пацієнта, які отримували лікування за схемою ААР до хіміотерапії, у рутинній клінічній практиці чотирьох країн Європи (Бельгії, Франції, Німеччини, Великої Британії). Також дослідження надало докази щодо характеристик пацієнтів, які можуть асоціюватися з кращою відповіддю на лікування у клінічних умовах.

Розмір вибірки у цьому дослідженні був більшим, ніж у будь-яких інших оприлюднених дослідженнях, проведених в умовах рутинної клінічної практики. Це дозволило уникнути невизначеності, властивої малим вибіркам, про що свідчить вузький довірчий інтервал для медіани часу до неефективності лікування. Багатоцентричний дизайн із залученням клінічних центрів чотирьох країн урізноманітнює клінічні умови, тому отримані результати з високою імовірністю можна екстраполювати на країни, які взяли участь, й інші країни з подібною системою охорони здоров'я.

Медіана часу до неефективності лікування за схемою ААР становила 10,0 міс (95% ДІ 9,2-11,1) — це довше порівняно з іншими дослідженнями в умовах рутинної практики, але коротше за 13,8 міс у дослідженні III фази COU-AA-302. Порівнювати результати проведеного ретроспективного дослідження з іншими дослідженнями слід з обережністю через відмінності в дизайні, обстеженні пацієнтів, тривалості спостереження й інших подібних факторах.

По-перше, популяція пацієнтів в обговорюваному дослідженні була дещо «старшою», ніж у дослідженні III фази COU-AA-302, мала вищі середні початкові рівні ПСА, ЛФ й ЛДГ і включала пацієнтів з функціональним статусом за ECOG 2 або 3 (усі пацієнти в дослідженні COU-AA-302 мали ECOG 0 або 1). Вісцеральні метастази були наявні в 7,5% пацієнтів нашої вибірки, натомість у дослідженні COU-AA-302 вони були критерієм виключення. Отже, наша вибірка, не обмежена суворими критеріями участі, є репрезентативною для реальної популяції.

По-друге, значна частка пацієнтів (29,6% тих, в яких лікування відмінили) припинили отримувати ААР

винятково через підвищення рівня ПСА (біохімічне прогресування), про інші причини у них не повідомлялось. У цьому є розбіжність із сучасними клінічними рекомендаціями, в яких зазначено, що лікування мКРРПЗ не повинно припинятися лише на підставі біохімічного прогресування. Отже, можна припустити, що за умови підтвердження біохімічного прогресування радіографічним і/або клінічним прогресуванням, як зазначено в настановах EAU-ESTRO-SIOG, медіана часу до неефективності лікування була б довшою. Також можливо, що відсутність суворого документування у рутинній практиці призвела до недооцінювання частоти клінічного прогресування.

По-третє, 69 (14,3%) пацієнтів на кінець періоду збору даних все ще отримували терапію ААР і дані щодо них не увійшли до заключного аналізу ВБП і часу до неефективності лікування. Відповідно, запланована тривалість періоду спостереження не дозволила оцінити кінцеві точки в усій вибірці пацієнтів.

Критерії RECIST для визначення прогресування у цьому дослідженні не застосовували – замість них ґрунтувалися на даних сцинтиграфії скелета, комп'ютерної (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Ми встановили, що у більшості пацієнтів радіографічне прогресування констатували на підставі ураження кісток (70,1%), ніж на підставі КТ- (55,2%) або МРТ-ознак (7,8%). З огляду на більшу кількість метастазів у кістках і той факт, що вони не підлягали оцінюванню за критеріями RECIST, невикористання останніх, на нашу думку, мало вплинуло на отримані результати.

Подібно до часу до неефективності лікування, медіана ВБП у цьому дослідженні (10,8 міс) була довшою, ніж у подібному дослідженні Roop і співавт. (6,7 міс), але коротшою порівняно з дослідженням COU-AA-302 (16,5 міс). Як зазначено вище, частково це можна пояснити тим фактом, що близько 30% пацієнтів припинили терапію ААР лише через біохімічне прогресування. Оцінка прогресування у цьому дослідженні відповідає клінічній практиці, прийнятій у центрах-учасниках, замість стандартизованих критеріїв, що використовуються у клінічних дослідженнях. Крім того, лікарі, які взяли участь у дослідженні, могли застосовувати різні критерії прогресування. Місцеві протоколи лікування не обов'язково відповідали найсучаснішим настановам, і клінічна практика могла змінюватися від того, як пацієнти почали терапію. Коротша ВБП (6,7 міс), відзначена у дослідженні Roop і співавт., так само може пояснюватися низкою факторів, як-от різні характеристики пацієнтів, визначення кінцевих точок і місцеві клінічні умови. Зокрема у цьому дослідженні брали участь старші пацієнти із більшою коморбідністю, ніж у нашому дослідженні (середній вік 77 vs 75 років; гіпертензія – 55,2 vs 44,5%; діабет – 27,6 vs 14,8%). До того ж пацієнти в дослідженні Roop і співавт. мали більше пухлинне навантаження (початковий середній рівень ПСА 212 vs 56,2 нг/мл) і серед них було значно більше хворих з ECOG >1 (37,9 vs 7,3%).

У проведеному дослідженні було продемонстровано, що деякі початкові характеристики впливають на час до неефективності лікування. Вищі рівні ПСА, ЛФ, ЛДГ, оцінка Глісона і гірший функціональний статус на момент встановлення діагнозу в односторонньому аналізі асоціювалися з коротшим часом до неефективності лікування. Утім у багатомірному аналізі статистично значимий зв'язок залишився тільки для ПСА, ЛФ й ECOG. Нормальні рівні гемоглобіну корелювали з довшим часом до неефективності лікування в обох аналізах.

Ці результати узгоджуються з даними інших досліджень і свідчать, що певні клінічні параметри можуть слугувати достовірними предикторами відповіді на лікування. Щоб краще вивчити це питання, ми виконали низку аналізів підгруп пацієнтів. Виявилося, що ≥ 12 міс між білатеральною орхіектомією або медикаментозною АДТ та діагностуванням мКРРПЗ асоціюються з довшим часом до неефективності лікування і довшим часом до прогресування. Так само в дослідженні Lortot і співавт. коротша тривалість відповіді на АДТ (<12 міс) статистично значимо асоціюється з коротшою ВБП.

Регресійні аналізи також показали, що пацієнти з нижчими рівнями ЛФ (≤ 119 од./л), ЛДГ (≤ 227 од./л), або ПСА ($\leq 56,2$ нг/мл), меншою кількістю метастазів у кістках або кращою оцінкою за ECOG із вищою імовірністю перебувають у групі з найдовшим часом до неефективності лікування (тобто у верхньому квартилі). Отже, відповідь на лікування за схемою ААР може залежати від цих початкових характеристик. Слід

зауважити, що у дослідженні COU-AA-302 всі ці характеристики були більш сприятливими, ніж у нашому дослідженні, за винятком рівнів гемоглобіну й аспартат-амінотрансферази, які не були наведені в публікації результатів COU-AA-302. Для детальнішого вивчення цього питання необхідні подальші проспективні дослідження.

У нашому дослідженні схема ААР добре переносилася: через токсичність лікування довелося припинити тільки в 2% хворих і лише 8% мали ПР. Проте ці дані слід інтерпретувати, зважаючи на ретроспективний дизайн дослідження й особливості внесення небажаних подій в електронну форму.

Ретроспективний дизайн також може зумовлювати певні обмеження. Так, дослідження не розроблялося для належного оцінювання виживаності через відсутність спостереження за пацієнтами, які залишалися живими після завершення періоду збору даних (через 1 рік від початку терапії ААР живими залишалися 75% хворих). Отже, результати щодо виживаності складно оцінити. Також не можна виключити систематичну похибку відбору: пацієнти, які залишалися живими, мали надати інформовану згоду на використання їх даних, а деякі хворі могли відмовитися або бути втраченими для подальшого спостереження в дослідницькому центрі. Натомість всі дані пацієнтів, які померли, були

включені до аналізу. Крім того, деякі пацієнти на момент завершення збору даних все ще продовжували отримувати терапію ААР. Усі ці фактори могли зумовити недооцінювання часу до неефективності лікування.

Висновки

Результати ретроспективного спостережного дослідження надали важливі відомості щодо характеристик і лікування пацієнтів з мКРРПЗ, які раніше не отримували хіміотерапії, в умовах рутинної клінічної практики. Таким чином, у клінічній практиці в пацієнтів старшого віку зі складнішими клінічними проявами хвороби порівно з учасниками клінічних досліджень схема ААР так само демонструє високу ефективність і безпеку, попри наявність коморбідності й вісцеральних метастазів.

Список літератури знаходиться у редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Boegemann M., Khaksar S., Bera G. et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. BMC Cancer. 2019 Jan 14; 19(1): 60.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**

CP-113316



Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЗИТИГА® (ZYTIGA)

Склад: діюча речовина: abiraterone acetate; 1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію кроскармеллоза; повідон (K29/K32); натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Основні фізико-хімічні властивості:** овальна таблетка від білого до майже білого кольору з ґравіюванням «AA250» з одного боку. Фармакотерапевтична група. Інші антагоністи гормонів та їхні аналоги. Код АТХ L02B X03. **Клінічні характеристики. Показання.** Препарат Зитига® показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолонем для лікування: метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з безсимптомним або м'яким перебігом у дорослих чоловіків після незадовільного результату андрогенної блокади та яким хіміотерапія клінічно не показана; метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків, захворювання яких прогресує під час або після попередньої хіміотерапії (з застосуванням доцетакселу). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – Пью) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). **Спосіб застосування та дози.** Препарат слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їди, а також слід уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування препарату). Таблетку приймати цілком, не розжовуючи та не подрібнюючи. Рекомендована доза абіратерону становить 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза. Застосування препарату разом з їжею збільшує системний вплив абіратерону. Препарат застосовують у комбінації з преднізоном або преднізолонем. Рекомендована доза преднізону або преднізолону становить 10 мг на добу. Пацієнтам, яким не проводили хірургічну кастрацію, слід продовжувати медичну кастрацію аналогом GnRH (продовж лікування препаратом Зитига®). Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Діти.** Препарат не призначений для застосування дітям. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, які відмічалися при прийомі абіратерону, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи. Інші важливі побічні реакції включали розлади серця, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/14061/01/01 від 20.11.2014 року зі змінами від 01.12.2016 року. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 01.12.2016 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Janssen-Cilag