

Эффективность андроген-депривационной терапии

Тарасова Анна Владимировна

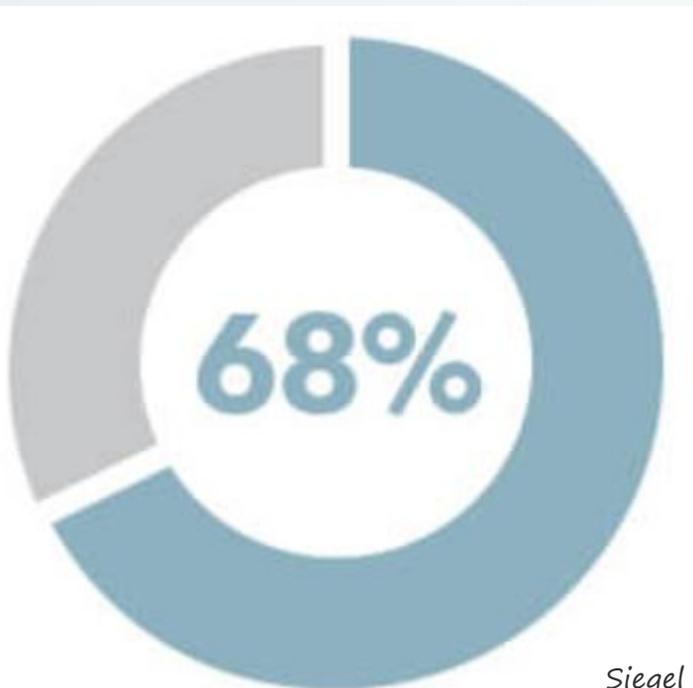
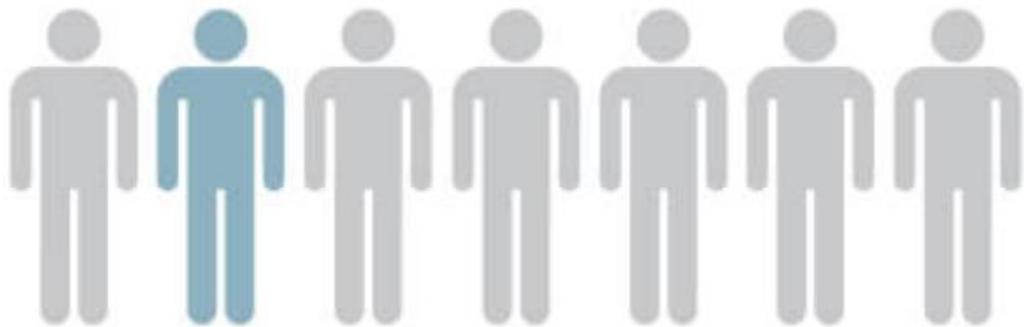
25.10.2024

г. Ульяновск

DIP-RU-000571-21102024

Мировая статистика РПЖ

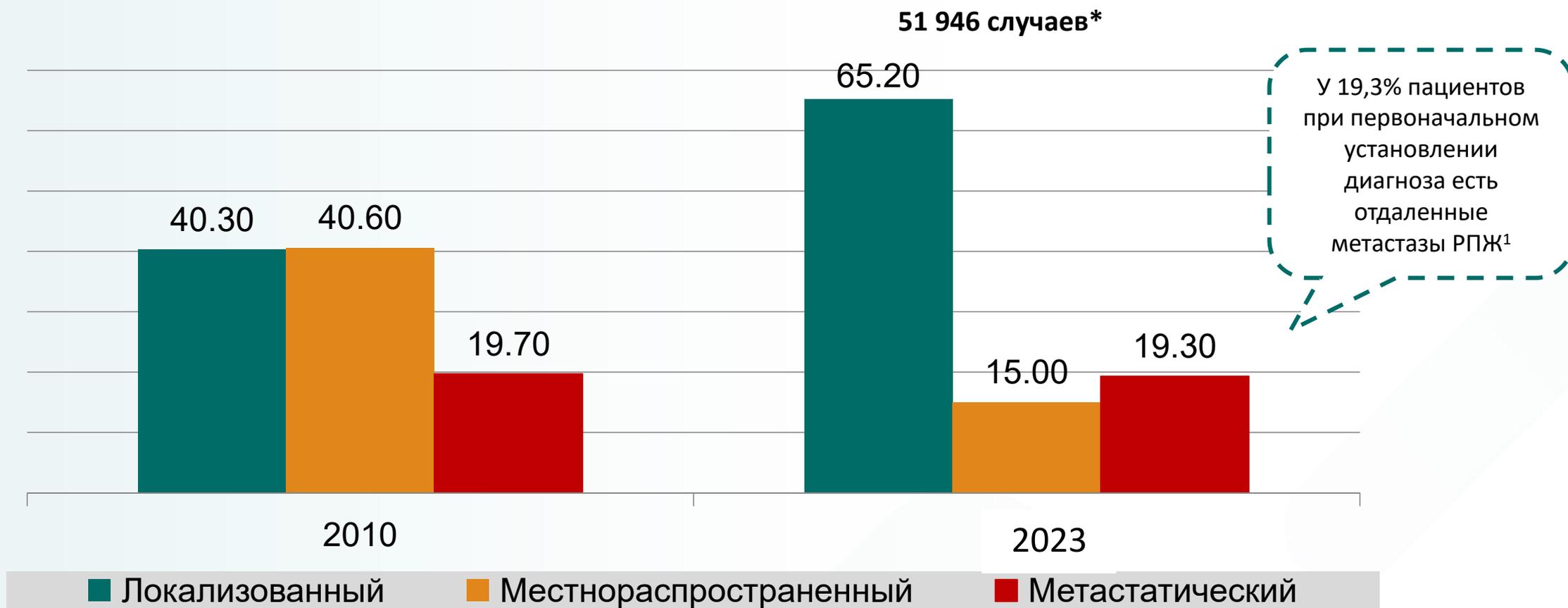
Каждый
седьмой
мужчина
диагностирован
РПЖ в течение
жизни



68% среди всех РПЖ
регистрируется в
развитых странах



Распределение впервые выявленного в РПЖ по стадиям (%)



Метастатический рак предстательной железы: мГЧРПЖ

Практические рекомендации RUSSCO

Критерий выбора терапии	После локального лечения первичной опухоли	Режим выбора		Допустимый режим
Малый объем	нет или да	АДТ +	энзалутамид или апалутамид	АДТ
Большой объем	да	АДТ +	доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид	АДТ
Большой объем	нет	АДТ +	доцетаксел или абиратерон или апалутамид или энзалутамид или доцетаксел + даролутамид или доцетаксел + абиратерон	АДТ

Метастатический рак предстательной железы: мКРРПЖ

Практические рекомендации RUSSCO

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора		Допустимый режим	
АДТ	АДТ эффективна ≤ 12 мес.	АДТ +	доцетаксел	АДТ+	абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна > 12 мес	АДТ +	абиратерон или энзалутамид	АДТ +	доцетаксел
	Только метастазы в костях	АДТ +	доцетаксел или абиратерон или энзалутамид	АДТ +	радия хлорид [223Ra]
	При патогенных мутациях HRR	АДТ + олапариб + абиратерон		АДТ +	доцетаксел или абиратерон или энзалутамид
АДТ + доцетаксел	АДТ эффективна ≤ 12 мес.	АДТ +	кабазитаксел	АДТ +	абиратерон или энзалутамид
	АДТ эффективна > 12 мес	АДТ +	абиратерон или энзалутамид	АДТ +	кабазитаксел
	Только метастазы в костях	АДТ +	радия хлорид [223Ra]		
		АДТ +	кабазитаксел или абиратерон или энзалутамид		

Метастатический рак предстательной железы: мКРРПЖ

Практические рекомендации RUSSCO

Предшествующее лечение	Критерий выбора терапии	Режим выбора		Допустимый режим	
АДТ - андрогенный сигнал	Все	АДТ +	доцетаксел	АДТ+	энзалутамид или абиратерон или кабазитаксел
	Только метастазы в		доцетаксел или		
<p>АДТ остается базовой терапией, несмотря на появление новых опций в лечении РПЖ</p>					
АДТ + доцетаксел и АДТ + ингибиторы андрогенного сигнала	Только метастазы в костях	АДТ +	радия хлорид [223Ra]	АДТ +	доцетаксел или энзалутамид или абиратерон
	При мутациях BRCA1/2	АДТ +	олапариб		энзалутамид или абиратерон
	При MSI-H	АДТ +	пембролизумаб		абиратерон
	При нейроэндокринной дифференцировке	Этопозид или доцетаксел + цисплатин или карбоплатин ± АДТ			-

Виды андроген-депривационной терапии

Клинические рекомендации РФ

- Орхиэктомия
- Терапия агонистами ГнРГ (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин)
– уровень доказательности А1
- Терапия антагонистами ГнРГ (дегареликс) - уровень доказательности В1

Андроген-депривационная терапия

ЦЕЛИ АДТ

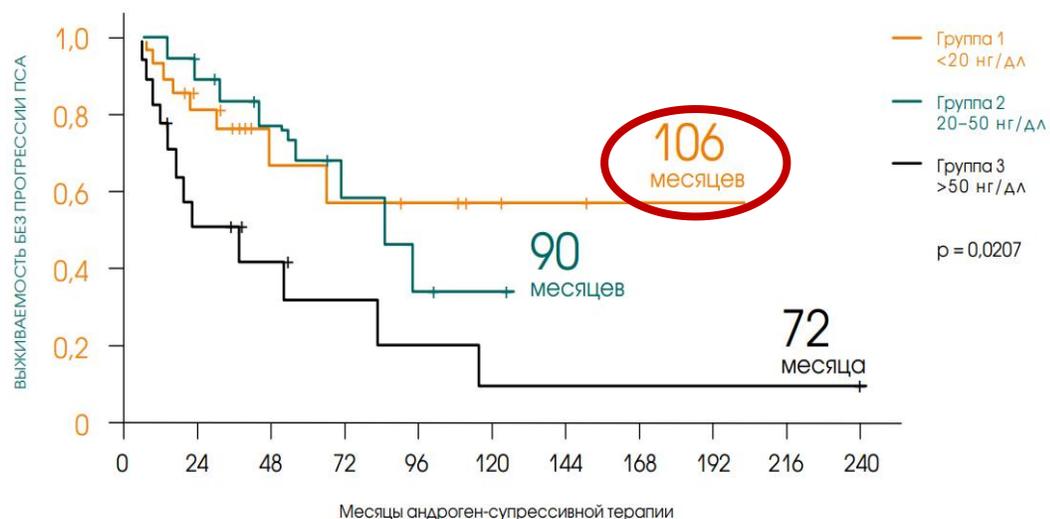
Достижение целевого уровня тестостерона <20 нг/дл

Эффективное удержание кастрационного уровня тестостерона

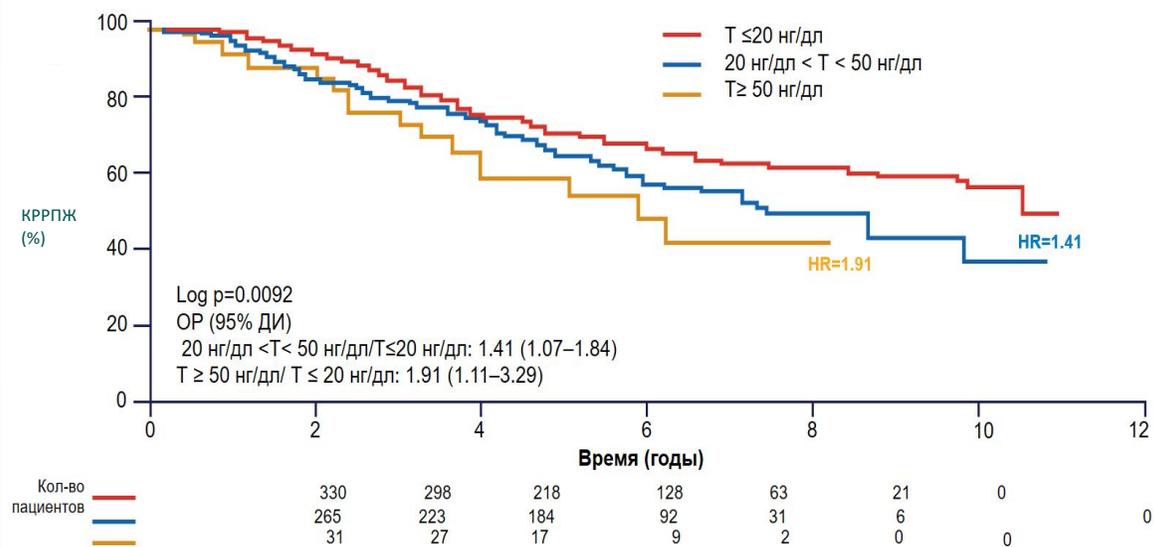
- По данным современных методов диагностики, уровень тестостерона **после хирургической кастрации** составляет 15 нг/дл
- В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона **результаты лечения стабильно выше**, чем при традиционном уровне <50 нг/дл (1,7 нмоль/л)
- В связи с этим **современным кастрационным уровнем тестостерона считается уровень <20 нг/дл (0,7 нмоль/л)**
- У пациентов со стадией M1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев и **определять уровень тестостерона, особенно в течение первого года**

Уровень тестостерона на фоне кастрационной терапии влияет на прогноз больных РПЖ

БПВ при неметастатическом раке предстательной железы в зависимости от уровня тестостерона¹



Связь между уровнем тестостерона и вероятностью развития КРРПЖ в 1-й год АДТ²



БПВ – беспрогрессивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость

1. Juan Morote, Anna Orsola, Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy, THE JOURNAL OF UROLOGY®, Vol. 178, 1290-1295, October 2007
 2. Klotz L, et al. J Clin Oncol 2015;33:1151–6. Figure adapted from reference 1

Сравнение трипторелин-медикаментозной и хирургической кастрации¹

Диферелин® демонстрирует специфическую выживаемость, эквивалентную выживаемости у пациентов, получавших хирургическую кастрацию



- Группа препарата Диферелин® 3,75 мг. (n=40)
- Группа орхидэктомии (n=40)

Диферелин® аналогичен орхидэктомии по эффективности в предотвращении возникновения метастазов в костях¹



- Группа препарата Диферелин® 3,75 мг. (n=40)
- Группа орхидэктомии (n=40)

Многоцентровое рандомизированное исследование сравнивающее трипторелин- медикаментозную и хирургическую кастрацию в лечении местно- распространенного и метастатического рака предстательной железы¹

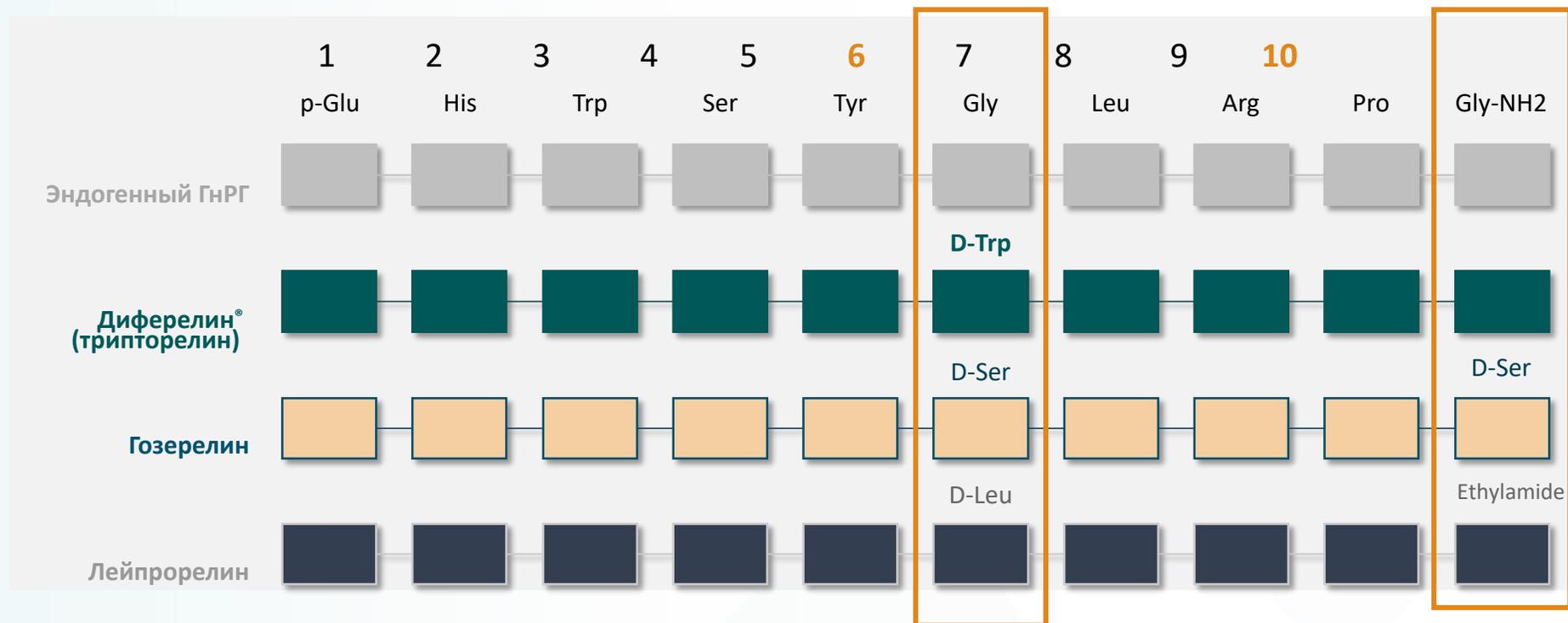
1. Botto H et al, Prog Urol, 2007, 17 (2): 235-9

Различие в строении аналогов ГнРГ - аминокислота глицин

Последовательность аминокислот эндогенного ГнРГ и аГнРГ

Замена на позиции 6 (D-Trp) приводит к следующим свойствам трипторелина¹⁻⁴:

- более длительный период полураспада
- в 100 раз повышенное сродство к рецептору, чем у природного ГнРГ
- повышенная устойчивость к расщеплению ферментами

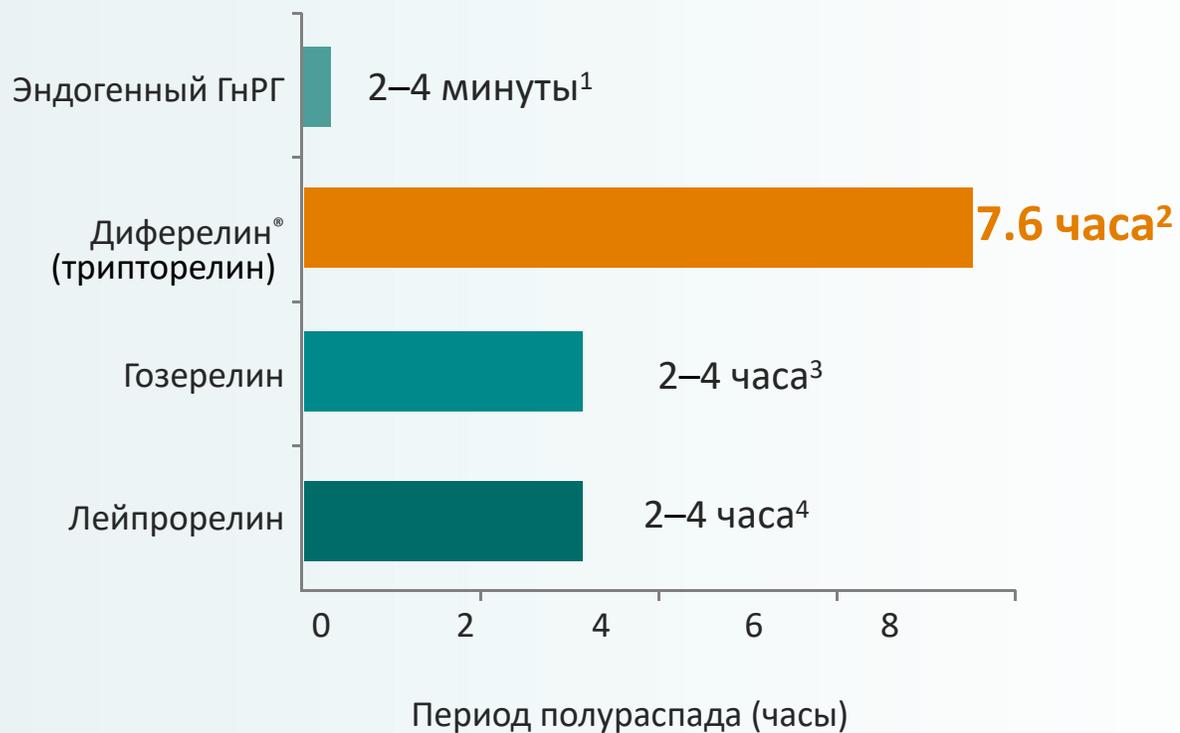


ГнРГ гонадотропин рилизинг гормон, аГнРГ – аналог гонадотропин рилизинг гормона, Arg, arginine; Gly, glycine; His, histidine; Leu, leucine; Pro, proline; Trp, tryptophan; Tyr, tyrosine; p-Glu, phosphorylated glutamic acid; Ser, serine.

1. Lepor H., Rev Urol. 2005;7(suppl 5):S3-S12. 2. Colli E & Tanko L. UroToday International Journal. doi:10.3834/uij.1944-5784.2010.10.14. 3. European Medicines Agency. European public MRL assessment report: triptorelin acetate. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/triptorelin-acetate-all-food-producing-species-european-public-maximum-residue-limit-assessment_en.pdf. Accessed Feb 2021 4. Muller FO [Br J Clin Pharmacol](#). 1997; 44:335–41.

Диферелин® обладает лучшим средством к АР и более длительным периодом полураспада

Период полураспада



Связующее средство⁵



1. Kumar P, Sharma A. J Hum Reprod Sci. 2014;7:170–4. 2. SmPC of Decapeptyl SR 3mg. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/963/smpc#gref> (Access in Aug. 2021)

3. Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2000;39:27-48. 4. Periti P. Clin Pharmacokinet 2002;41:485-504. 5. Bolton EM, Lynch T. BJU Int 2018;122:371-83.

Агонисты ЛГРГ не всегда адекватно снижают уровень тестостерона

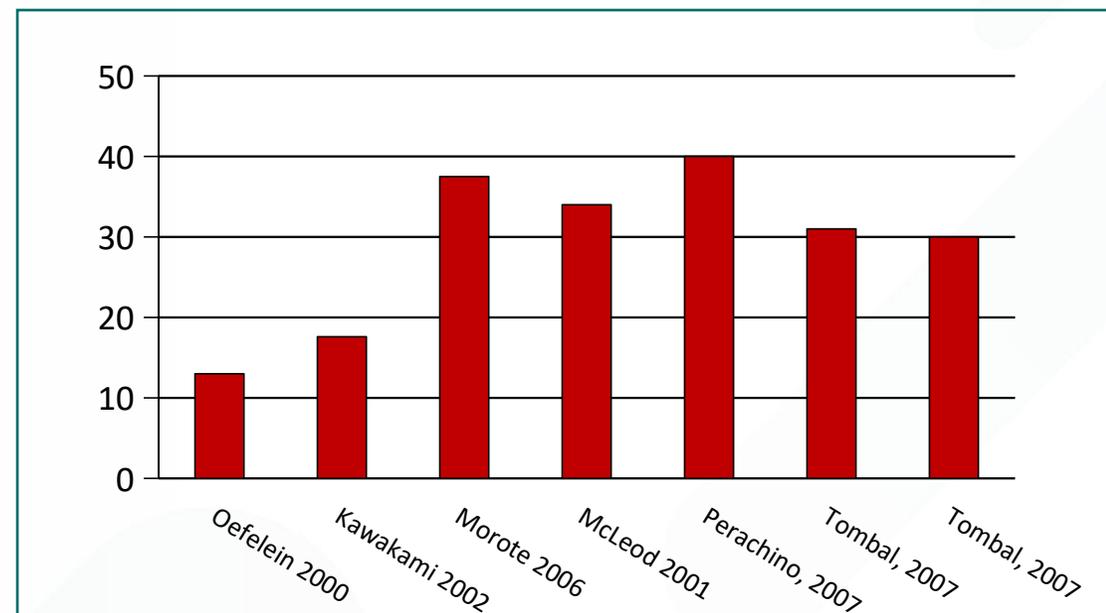
Исторически уровень тестостерона, оцениваемый в клинических исследованиях 50 нг/дл

Частота достижения кастрационного уровня в КИ

(50 нг/дл и более)

Исследование	Препарат	Форма препарата	N пациент ов	Кастрационный уровень (нг/мл)	% пациентов достигших кастрации
F. del Moral [1996]	Гозерелин	1 мес.	88	69	100
F. del Moral [1996]	Гозерелин	3 мес.	77	69	98,8
Heyns [2003]	Трипторелин	1 мес.	137	50	98,8
Heyns [2003]	Лейпрорелин	1 мес.	140	50	97,3

Частота уровня тестостерона >20 нг/дл 13-40%



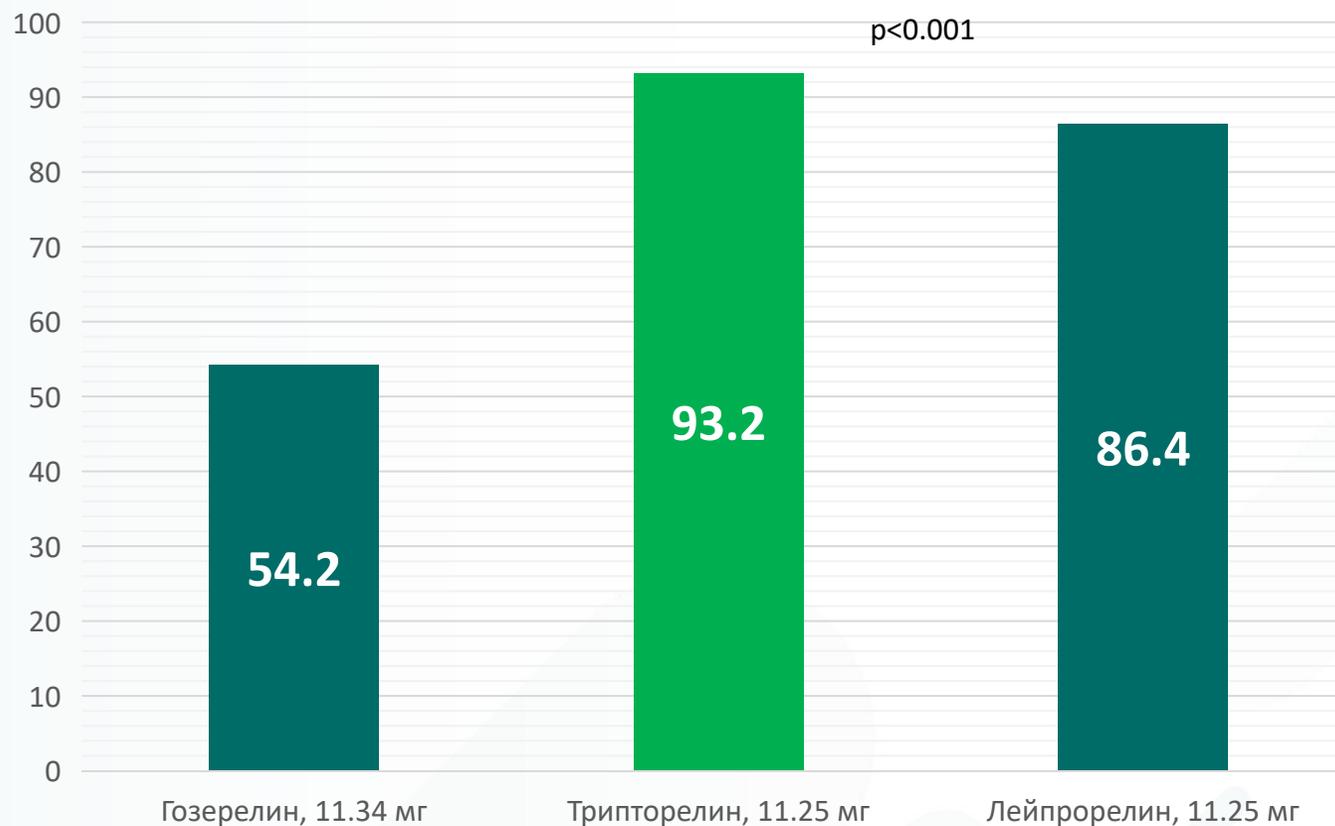
1. Fernandez del Moral P, Dijkman GH, Debruyne FMJ, Witjes WPJ, Kolvenbag GJCM, for the Dutch South East Cooperative Urological Group: Three-month depot of Goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. Urology 1996; 48: 894–900.

3. Heyns CF, Simonin MP, Grosgrin P, Schall R, Porchet HC, for the South African Triptorelin Study Group: Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int 2003; 92: 226–231.

Уровень эффективности трех различных аГнРГ в достижении медикаментозной кастрации

Исследование Shim 2019 год. Диферелин® по сравнению с гозерелином и лейпрорелином

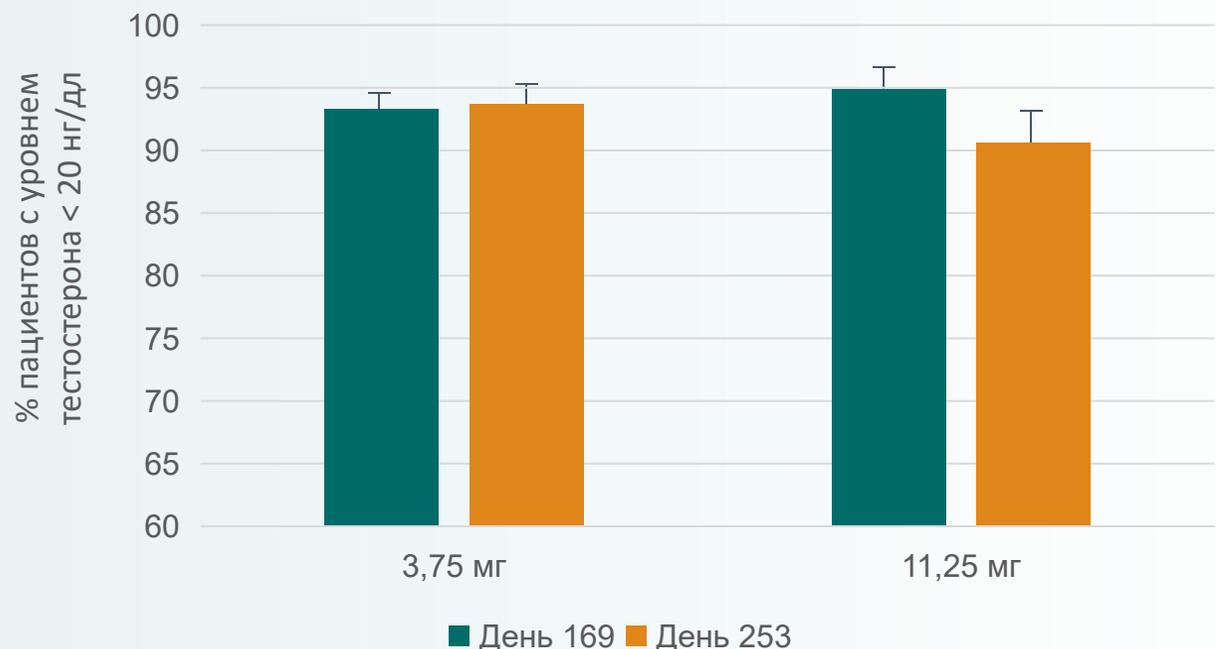
Количество (%) пациентов с кастрационным уровнем тестостерона (<10 нг/дл) через 9 месяцев лечения агонистами ЛГРГ



Диферелин® оказался наиболее мощным аГнРГ в достижении наименьшего среднего уровня тестостерона и наибольшей частоте достижения кастрационного уровня тестостерона менее 10 нг/дл

Диферелин® продемонстрировал оптимальный уровень эффективности в поддержании низких (< 20 нг/дл) концентраций тестостерона

Более 90% пациентов достигали и удерживали кастрационную концентрацию тестостерона < 20 нг/дл



Ploussard G., Mongiat-Artus P. Triptorelin in the management of prostate cancer //Future oncology. – 2013. – Т. 9. – №. 1. – С. 93-102.

	3,75 мг	11,25 мг
День 169	93.3% (139/149) (88.0-96.7%)	94.9% (148/156) (90.2-97.8%)
День 253	93.7% (133/142) (88.3-97.1%)	90.6% (135/149) (84.7-94.8%)

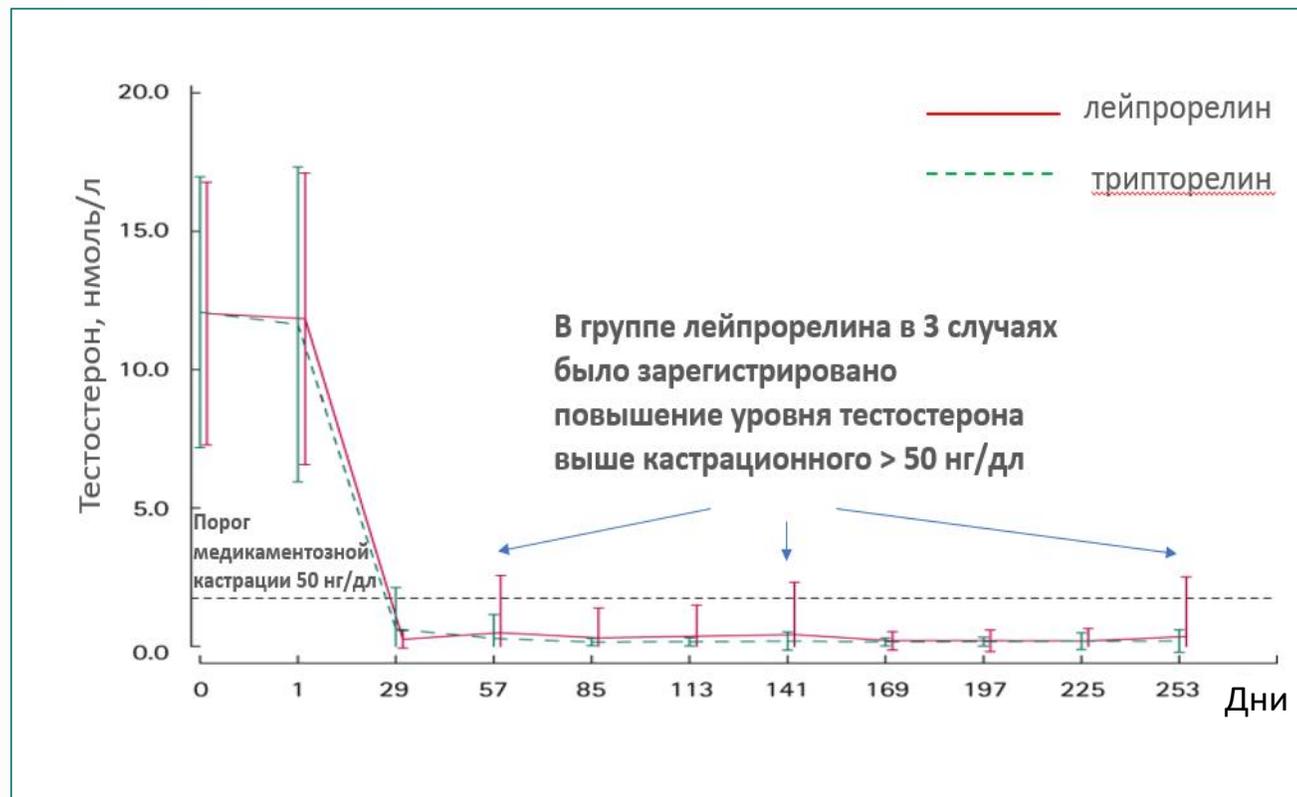
Mounedji N, Lundstrom EA, Purcea D, Groscurin P, Porchet HC. Efficacy of triptorelin in lowering serum testosterone (sT) in patients with advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 29(Suppl. 7), Abstract 162 (2011).

Стабильность супрессии уровня тестостерона различается на фоне терапии разными агонистами ЛГРГ

Исследование Heyns 2003 год (РКИ n 284)

- На фоне терапии агонистами ЛГРГ могут регистрироваться «прорывы»
- Потенциально транзиторное повышение уровня тестостерона на фоне АДТ может иметь негативное влияние на симптомы РПЖ и выживаемость
- При терапии препаратом Диферелин® не отмечалось повышение уровень тестостерона выше кастрационного (>50 нг/дл)

ЛГРГ- лютеинизирующий гормон релизинг-гормон

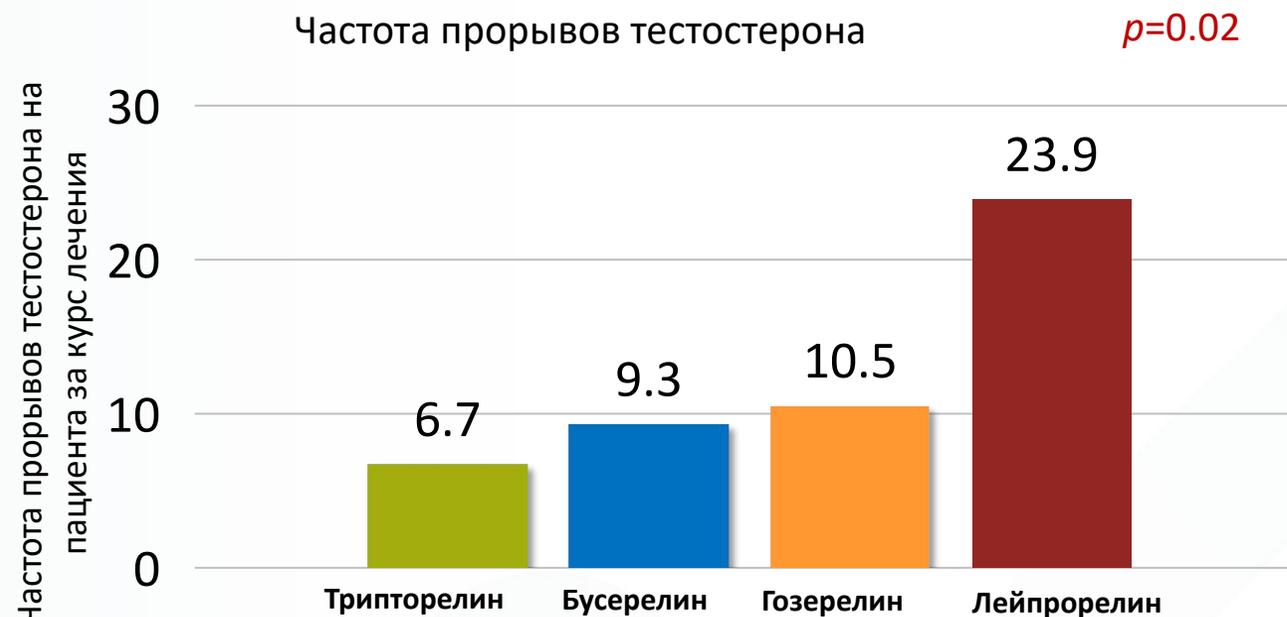


Уровень эффективности аГнРг в поддержании кастрационного уровня тестостерона

Терапия препаратом Диферелин® реже приводит к прорывам тестостерона по сравнению с другими аГнРГ¹

Ретроспективный анализ базы данных канадских пациентов с местно-распространенным РПЖ:

- 560 пациентов получали лучевую терапию и АДТ
- У 375 пациентов было по крайней мере одно измерение тестостерона и ПСА
- Тип используемого аГнРГ определен у 361 пациента
- Медиана наблюдения за пациентами = 4,7 года
- В среднем 6 измерений тестостерона на 1 пациента



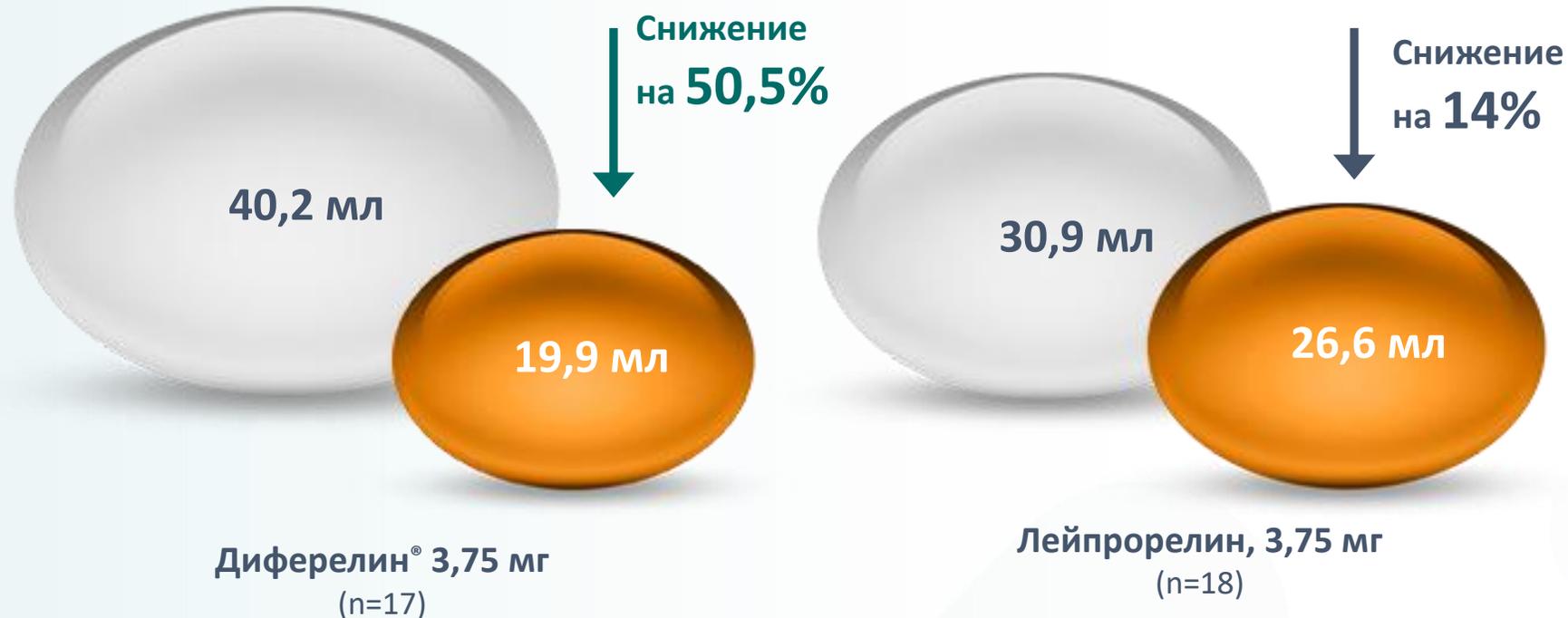
1. Wilke D, Patil N, Hollenhorst H, Bowes D, Rutledge R, Ago C. Testosterone Suppression with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonists in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer. *Pharmacotherapy*. 2018 Mar;38(3):327-333. doi: 10.1002/phar.2084. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29337395.

Задачи гормонального лечения распространенных форм РПЖ

- Уменьшение размеров первичной опухоли
- Уменьшение количества и размеров метастатических опухолевых очагов
- Уменьшение выраженности костного болевого синдрома
- Уменьшение симптомов обструкции мочевыводящих путей
- Улучшение качества жизни

Диферелин® способствует значительному уменьшению объема предстательной железы¹

Рандомизированное, сравнительное клиническое исследование по оценке клинического эффекта двух аГнРГ у больных раком предстательной железы (РПЖ)¹



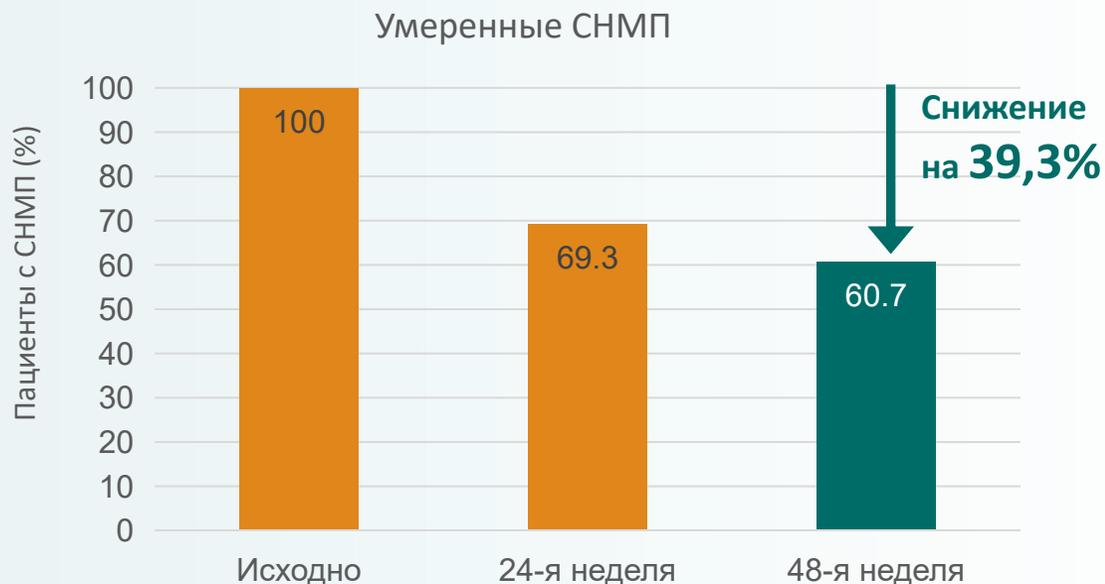
1. JM Kuhn et al, Eur Urol, 1997, 32: 397-403

Оценка влияния препарата Диферелин® на СНМП

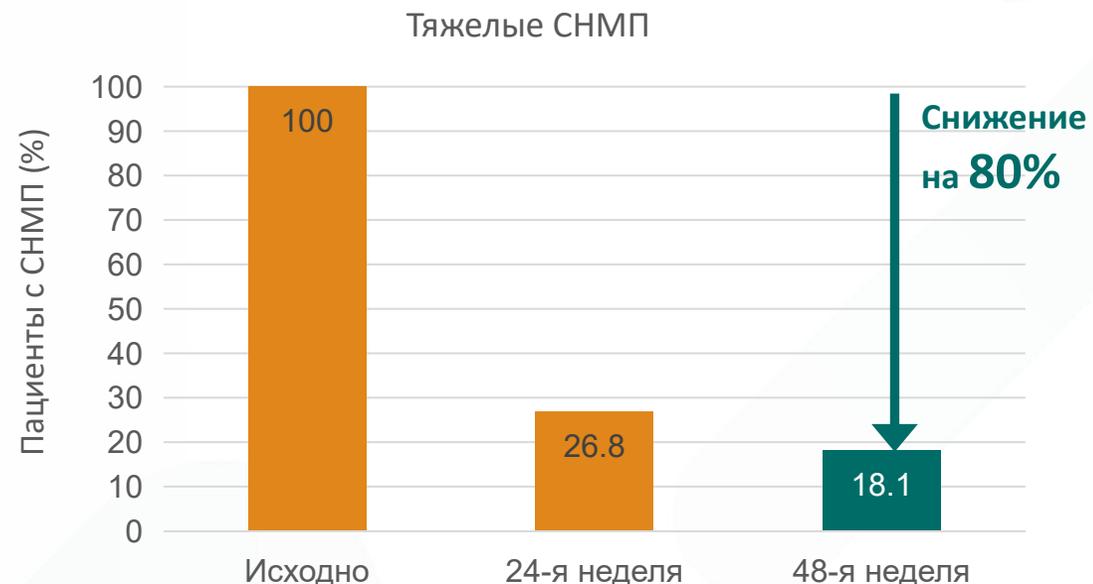
Диферелин® помогает улучшать качество жизни пациентов, благодаря значительному уменьшению средних и тяжелых симптомов нижних мочевых путей (СНМП)¹

Значительное снижение тяжести СНМП при терапии препаратом Диферелин®¹

Почти на **40%** к 48-й неделе
среди пациентов с умеренными СНМП



Более чем на **80%** к 48-й неделе
среди пациентов с тяжелыми СНМП



1.Thierry Gil et al, Triptorelin for the relief of lower urinary tract symptoms in men with advanced prostate cancer: results of a prospective, observational, grouped-analysis study, Ther Adv Urol Vol.9(7)179-190

Оценка качества жизни при терапии препаратом Диферелин®

Оценка качества жизни по шкале IPSS значительно улучшилась при терапии препаратом Диферелин®, вне зависимости от уровня интенсивности симптомов исходно¹



Продолжительность АДТ

Рекомендации Европейской Ассоциации урологов (EAU):

АДТ должна быть продолжена до конца жизни^{1,2}

Эти рекомендации применимы в случае метастатического и неметастатического КРРПЖ²

Рекомендации Американской урологической ассоциации (AUA), Американского общества Клинических онкологов (ASCO), и Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (NCCN)³⁻⁵:

АДТ также следует продолжить с целью поддержания кастрационного уровня тестостерона при развитии КРРПЖ

Клинические рекомендации МЗ РФ⁶:
кастрационную терапию, направленную на снижение уровня эндогенного тестостерона, **следует продолжить у всех пациентов с КРРПЖ**

Рекомендации RUSSCO⁷

- всем больным КРРПЖ **показано продолжение АДТ**, что позволяет увеличить общую выживаемость;
- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие общую выживаемость и улучшающие качество жизни

1. Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer 2016. 2. Merseburger AS, et al. *World J Urol.* 2014 Sep 27. [Epub ahead of print]. 3. Cookson MS, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline 2015. Available at <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=49270>. Accessed October 30th, 2015. 4. Bach E, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32(30):3436-3448. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer 2016, Version 2.20&6. 6. Клинические рекомендации АОР. Рак предстательной железы (2021 год), https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3, (дата доступа 13.01.2023) 7. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 607–626.

Возможные преимущества смены аГнРГ при развитии КРРПЖ

При переводе на Диферелин® у 25% пациентов продемонстрировано увеличение медианы до повторного прогрессирования до 12,2 мес. при прогрессировании кастрационной резистентности на других аГнРГ¹

Ретроспективный анализ данных 2 778 историй болезни пациентов с РПЖ и на АДТ

Госпиталь при университета Ахена, клиника урологии

Гипотеза о потенциальной пользе смены АДТ, при развитии КРРПЖ (пациенты с нарастающим уровнем ПСА и без/почти без метастазирования)

Всего отобрано 36 пациентов, которым был назначен трипторелин (11,25 мг)

Распределение по предшествовавшей терапии аГнРГ:

11%

бусерелина
ацетат

72%

лейпрорелина
ацетат

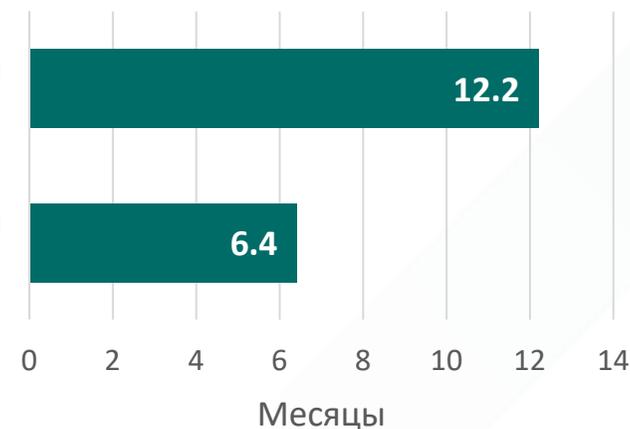
17%

гозерелина
ацетат

Медиана времени до повторного прогрессирования

Пациенты со сниженным ПСА на $\geq 50\%$, 25% (N=9)

Пациенты, не ответившие на перевод 75% (N=27)



1. Heidenreich A. et al, Change of the LHRH analogue in progressive castration-refractory prostate cancer, Urology, 2012, p.1–6.

Гормональная терапия у больных РПЖ

- Андроген-депривационная (кастрационная) терапия является стандартом лечения распространенного рака простаты
- Золотым стандартом гормонотерапии рака простаты остаются агонисты ЛГРГ
- Эффективная кастрационная терапия должна обеспечивать надежное и длительное подавление уровня тестостерона <20 нг/дл
- Диферелин® продемонстрировал оптимальный уровень эффективности в поддержании низких (< 20 нг/дл) концентраций тестостерона
- Терапия препаратом Диферелин® реже приводит к прорывам тестостерона по сравнению с другими аГнРГ
- Диферелин® помогает улучшать качество жизни пациентов, благодаря значительному уменьшению средних и тяжелых симптомов нижних мочевых путей (СНМП)
- Контроль уровня тестостерона должен рассматриваться, как часть рутинной клинической практики

М а т е р и а л р а з р а б о т а н п р и

п о д д е р ж к е к о м п а н и и I P S E N

М а т е р и а л п р е д н а з н а ч е н д л я с п е ц и а л и с т о в з д р а в о о х р а н е н и я .

П о л н а я и н ф о р м а ц и я о п р е п а р а т е с о д е р ж и т с я в п о л н о й И М П

К о м п а н и я н е р е к о м е н д у е т п р и м е н я т ь п р е п а р а т ы с п о с о б а м и , о т л и ч н ы м и о т о п и с а н н ы х в И М П

И н ф о р м а ц и я п р е д о с т а в л я е т с я м е д и ц и н с к и м р а б о т н и к а м в с о о т в е т с т в и и с п п . 4 п . 1 и п . 2 с т . 7 4 Ф 3 « О б о с н о в а х о х р а н ы з д о р о в ь я

г р а ж д а н в Р о с с и й с к о й Ф е д е р а ц и и » .

С л у ж б а м е д и ц и н с к о й п о д д е р ж к и п о п р е п а р а т а м к о м п а н и и « И п с е н » :

Э л е к т р о н н а я п о ч т а : medical.Information.russia.CIS@ipsen.com

Т е л е ф о н : +7 800 700-40-25 (б е с п л а т н ы й н о м е р т е л е ф о н а п о в с е й Р о с с и й с к о й Ф е д е р а ц и и)

В с л у ч а е о б р а щ е н и я н а п о ч т о в ы й а д р е с medical.Information.russia.CIS@ipsen.com и п о т е л е ф о н у +7 800 700-40-25 В а ш и д а н н ы е б у д у т о б р а б а т ы в а т ь с я к о м п а н и е й Ipsen Pharma SAS (А д р е с : 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, France), О О О « И п с е н » и а ф ф и л и р о в а н н ы м л и ц а м г р у п п ы к о м п а н и й И п с е н (е с л и э т о б у д е т н е о б х о д и м о д л я о т в е т а) , а т а к ж е п о п о р у ч е н и ю к о м п а н и и Ipsen Pharma SAS с п е ц и а л и с т а м и к о н т а к т н о г о ц е н т р а ProPharma Group MIS Ltd. (А д р е с : Olliver, Aske, Richmond, North Yorkshire DL10 5HX UK). Е с л и В ы н е с о г л а с н ы , ч т о б ы в а ш и п е р с о н а л ь н ы е д а н н ы е о б р а б а т ы в а л и с ь к о м п а н и е й ProPharma Group MIS Ltd. п р о с ь б а о б р а щ а т ь с я п о т е л е ф о н у : 84952585400.

К о н т а к т ы д л я с о о б щ е н и й о н е ж е л а т е л ь н ы х я в л е н и я х / р е а к ц и я х и / и л и о с о б ы х с и т у а ц и я х :

Э л е к т р о н н а я п о ч т а : pharmacovigilance.russia@ipsen.com; Т е л е ф о н : +7 495 258-54-00

Б о л ь ш о й к о м у н а л ь н ы й о к р у г Т а г а н с к и й , Т а г а н с к а я у л . , д . 17-23, э т а ж 2,

п о м е щ е н и е I , к о м н а т ы 16, 18, 18А, 18Б, 18В, 19-27, 30-36, 36А, 38, 39А, 39Б, 39В. +7 495 258-54-00,

п о м е щ е н и е I , к о м н а т ы 16, 18, 18А, 18Б, 18В, 19-27, 30-36, 36А, 38, 39А, 39Б, 39В. +7 495 258-54-01, с а й т <https://www.ipsen.com/russia>



П о ж а л у й с т а , о з н а к о м ь т е с ь с п о л н ы м и и н с т р у к ц и я м и п о п р и м е н е н и ю п р е п а р а т а Д и ф е р е л и н ® (т р и п т о р е л и н) , Д и ф е р е л и н ® 3,75 м г . П N011452/01, Д и ф е р е л и н ® 11,25 м г Л С Р - 005557/08, Д и ф е р е л и н ® 22,5 м г Л П - № (003269) - (Р Г - R U)



Спасибо за внимание!