

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LEUPRORELINA ACETATO ATC L02AE02  
(LEPTOPROL®)**

**Presentata da** Prof. Antonello De Lisa – Direttore SC Urologia P.O. SS Trinità Cagliari

**In data** Febbraio 2013

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*“La somministrazione continua di leuprorelina acetato provoca una diminuzione del numero e/o della sensibilità (down regulation) dei recettori nella ghiandola pituitaria e, di conseguenza, una diminuzione dei livelli di LH, FSH e DHT, con livelli di testosterone ridotti entro io range della castrazione”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il tumore della prostata in molti paesi occidentali, tra cui l'Italia, è la neoplasia più frequente negli uomini. Negli Stati Uniti per il 2012 rappresentava il 29% di tutte le neoplasie attese nella popolazione maschile; in Europa l'incidenza stimata è di 86,7 casi per 100.000 abitanti. In Italia costituisce il 20% di tutte le neoplasie diagnosticate negli individui di sesso maschile con età >50 anni.

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico è stimata intorno all'88% a 5 anni dalla diagnosi.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Nei pazienti con carcinoma localizzato esistono più opzioni di terapia: la sorveglianza attiva, la chirurgia e la radioterapia. Nei pazienti con carcinoma localmente avanzato e con cancro metastatico la terapia standard è la deprivazione androgenica che può essere effettuata con la castrazione chirurgica o con un trattamento farmacologico (con antiandrogeni o analoghi del LH-RH).

Tra gli analoghi del LH-RH troviamo la leuprorelina acetato, che stimolando in maniera continua i recettori dell'ipofisi ne determina la desensibilizzazione con soppressione della secrezione di gonadotropine, seguita da diminuzione dei livelli del testosterone. Attualmente il farmaco è utilizzato nella formulazione a lento rilascio in due dosaggi differenti: a somministrazione mensile (Enantone® 3,75 mg, Eligard® 7,5 mg ) e a somministrazione trimestrale (Enantone®11,25 mg, Eligard® 22,5 mg ).

**3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

**Indicazioni**

Trattamento palliativo dei pazienti con carcinoma della prostata ormone-dipendente in stadio avanzato.

**Somministrazione**

Leptoprol 3,6 mg

Il dosaggio raccomandato è una singola dose di leuprorelina 3,6 mg una volta al mese.

Dopo la seconda somministrazione, in casi eccezionali l'uso del medicinale può essere postposto fino a un massimo di 2 settimane senza compromettere, nella maggior parte dei pazienti, l'effetto terapeutico.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### Leuprol 5 mg

Il dosaggio raccomandato è una singola dose di leuprorelina 5 mg una volta ogni 3 mesi. Il trattamento deve essere interrotto non appena si ottiene la remissione o il miglioramento.

Se, in casi eccezionali, la data di somministrazione viene rinviata fino a un massimo di 4 settimane, nella maggior parte dei pazienti l'effetto terapeutico non dovrebbe essere compromesso. L'applicazione deve essere eseguita da un medico esperto nelle terapie tumorali. L'impianto va inserito per via sottocutanea nella pelle addominale utilizzando una tecnica asettica.

#### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Gli studi condotti su questa nuova formulazione avevano lo scopo di determinare se le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche fossero simili a quelle della formulazione a lento rilascio (Enantone®).

Lo Studio 2002-18-IMP-3 è uno studio di Fase III, in aperto che ha confrontato l'impianto a somministrazione mensile (3,6 mg) con Enantone 3,75 mg: sono stati arruolati 55 pazienti, randomizzati a ricevere leuprorelina impianto 3,6 mg (n= 26) o Enantone (n=29) ogni 28 gg per 4 somministrazioni.

Endpoint primario era la percentuale di pz con soppressione del testosterone all'8° settimana e la percentuale di pz che manteneva la soppressione alla 16° settimana. Per soppressione di testosterone si intendeva che il livello di testosterone sierico  $\leq 0,5$  µg/ml in due misurazioni successive.

All'8° settimana il 96,2% (lower bound 95% CI: 83) dei pz a cui era stato somministrato la leuprorelina impianto e l'86,2% (lower bound 95% CI: 71,2) dei pazienti a cui era stato somministrato leuprorelina a rilascio prolungato, avevano raggiunto la soppressione del testosterone; alla 16° settimana la percentuale era del 84,6% braccio impianto (lower bound 95% CI: 68,2) vs 79,3% braccio enantone (lower bound 95% CI: 63,2).

Il PSA è diminuito in entrambi i bracci a partire dalla 4° settimana, ed è rimasto nei valori normali ( $\leq 4$  ng/ml) nella maggior parte dei pazienti sino alla 16° settimana.

E' stato condotto un ulteriore studio, ad un solo braccio, su 20 pazienti che hanno raggiunto tutti la soppressione del livello di testosterone a 8 e 16 settimane.

Sull'impianto a somministrazione trimestrale sono stati condotti 4 studi: uno randomizzato con una singola somministrazione di confronto con la leuprorelina a rilascio controllato, uno a braccio singolo con un'unica somministrazione e due, sempre con un solo braccio, a lungo termine con due somministrazioni a 12 o a 16 settimane di distanza.

Lo studio di confronto, condotto vs leuprorelina a rilascio prolungato 11,25 mg, ha coinvolto 31 pz nel braccio impianto e 28 pazienti nel braccio trattato con la formulazione a rilascio prolungato.

Endpoint primari erano la percentuale di pz con soppressione del testosterone entro l'8° settimana e la percentuale di pz che manteneva la soppressione alla 16° settimana; la percentuale di pazienti con soppressione dei livelli di testosterone alla 12° settimana.

Per soppressione di testosterone si intendeva che il livello di testosterone sierico  $\leq 0,5$  µg/ml in due misurazioni successive.

Nella tabella sottostante sono riportati i risultati dello studio:

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

	Leuprorelina impianto a somministrazione trimestrale				Leuprorelina a rilascio prolungato			
	<i>N</i>	<i>n</i>	%	LB 95% CI	<i>N</i>	<i>n</i>	%	LB 95% CI
Settimana 8	29	28	96.6	84.7	26	21	80.8	63.7
Settimana 12	29	28	96.6	84.7	26	21	80.8	63.7
Settimana 16	29	26	89.7	75.4	26	19	73.1	55.3

*N*=numero di pazienti nella valutazione per-protocol; *n*=numero di pazienti con una soppressione del testosterone soddisfacente

LB 95% CI= limite inferiore dell'intervallo di confidenza 95%

Il PSA è diminuito in entrambi i bracci ed è rimasto nei valori normali ( $\leq 4$  ng/ml) nella maggior parte dei pazienti tra l'8° e la 16° settimana dopo l'inizio del trattamento.

I dati degli studi a braccio singolo sono in accordo con quelli ottenuti dallo studio di confronto: nello studio a somministrazione singola ( $n=32$ ) tutti pazienti hanno ottenuto la soppressione del testosterone alle settimane 8-12 e 16; e l'86% dei pazienti aveva un livello di  $PSA \leq 4$  ng/ml alla 16° settimana.

Nello studio condotto con due somministrazioni a distanza di 12 settimane tutti i 18 pazienti hanno raggiunto la soppressione del testosterone all'8° settimana, mentre alle settimane 12 e 24 la percentuale di successo era del 93%.

Nello studio in cui ai pazienti sono state somministrate due dosi a distanza di 16 settimane, tutti i pazienti trattati (16) hanno raggiunto la soppressione del testosterone alle settimane 8-16-32; alla 32° settimana il 93% dei pazienti aveva  $PSA \leq 4$  ng/ml.

Dal punto di vista della sicurezza non sono emerse differenze tra i due trattamenti.

E' stata effettuata un'analisi dei dati aggregati ottenuti dallo studio di confronto e da quello a braccio singolo in monosomministrazione: sembrerebbe che il raggiungimento della soppressione di testosterone avvenga in maggior numero tra i pazienti trattati con l'impianto rispetto a quelli trattati con la formulazione a rilascio prolungato.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Uno studio di farmacocinetica ha evidenziato come la biodisponibilità dell'impianto leuprorelina 5 mg è di circa quasi 4 volte superiore rispetto a quella della leuprorelina a rilascio controllato 11,25 mg.

Uno studio osservazionale condotto in Germania ha esaminato 1148 pazienti trattati con leuprorelina impianto 5 mg: la data di partenza del periodo osservazionale era il giorno della somministrazione del farmaco e i pazienti sono stati poi valutati per altre due volte a intervalli di tre mesi. Sono state registrate le reazioni avverse attese e inattese e alla 2° e 3° visita i medici hanno valutato l'efficacia del trattamento (usando una scala molto buono, buono, soddisfacente, scarso, molto scarso) e i pazienti hanno valutato la tollerabilità del trattamento con una scala a 5 punti (molto buono, buono, soddisfacente, scarso, molto scarso).

L'efficacia del medicinale è stata valutata tramite la misurazione dei valori di PSA.

Le ADR sono state in linea di massima quelle tipiche di questa classe di farmaci; solo 15 pazienti hanno avuto ADR inattese e di queste solo due sono state considerate attribuibili al farmaco (un paziente ha avuto un ascesso della parete addominale; in un altro caso costipazione e leggera diminuzione dell'emoglobinemia).

Il valore del PSA è diminuito dell'80% tra la 1° e la 2° visita, con un ulteriore piccola diminuzione alla terza visita.

I clinici hanno valutato il successo del trattamento come molto buono/buono/soddisfacente nel 98% dei pazienti; all'incirca il 98% dei pazienti ha valutato la tollerabilità del trattamento come molto buona/buona/ soddisfacente.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Leuprorelina acetato è un principio attivo la cui efficacia è riconosciuta, il confronto è pertanto stato effettuato con l'altra formulazione attualmente disponibile (formulazione a rilascio controllato): l'efficacia e il profilo farmacocinetico della nuova formulazione è pari a quello della formulazione in uso, e potrebbe essere addirittura superiore.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Costituisce una nuova formulazione parimenti efficace e con un costo leggermente inferiore a quella in uso.

Entrambe le formulazioni sono in classe A – PHT.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Nome commerciale	Posologia	Costo*
Leuprorelina acetato rilascio prolungato	Enantone 3,75 mg	1 al mese	€ 177,85
Leuprorelina acetato rilascio prolungato	Eligard 7,5 mg	1 al mese	€ 149,77
Leuprorelina acetato impianto	Leptoprol 3,6 mg	1 al mese	€ 133,90
Leuprorelina acetato rilascio prolungato	Enantone 11,25 mg	1 ogni 3 mesi	€ 460, 14
Leuprorelina acetato rilascio prolungato	Eligard 22,5 mg	1 ogni 3 mesi	€ 387,49
Leuprorelina acetato impianto	Leptoprol 5 mg	1 ogni 3 mesi	€ 345,11

\*Prezzi al Pubblico CFO aprile 2013

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**  
☐ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Dagli studi è emerso che l'efficacia e il profilo farmacocinetico della nuova formulazione è sovrapponibile a quello della formulazione in uso con cui è stata confrontata, inoltre presenta un costo inferiore alle formulazioni a lento rilascio trimestrali.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida Carcinoma della prostata – AIOM 2012
2. Leptoprol RCP
3. Geiges G, Schapperer E, Thyroff-Friesinger U, Engert ZV, Gravel P. Clinical development of two innovative pharmaceutical forms of leuprorelin acetate. Ther Adv Urol. 2013 Feb;5(1):3-10. doi: 10.1177/1756287212471096.
4. Thyroff-Friesinger U, Geiges G, Engert ZV - Clinical development of a new pharmaceutical form of leuprorelin acetate for the treatment of advanced prostate cancer: Pharmacokinetics of a 3-month implant - Journal of Geriatric Oncology 3 ( 2 0 1 2 ) S 3 3 – S 1 0 2 doi:10.1016/j.jgo.2012.10.104
5. U. Thyroff-Friesinger, G. Geiges, Z. Vendel Engert - A new pharmaceutical form of leuprorelin acetate for the treatment of advanced prostate cancer: Clinical experience from a non-interventional study – Journal of Geriatric Oncology 3 ( 2 0 1 2 ) S 3 3 – S 1 0 2 doi:10.1016/j.jgo.2012.10.107