

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DEGALERIX L02BX02
(FIRMAGON®)**

Presentata da Prof. Antonello De Lisa – Direttore Divisione Urologia P.O. SS. Trinità ASL 8 Cagliari

In data luglio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Degalerix rappresenta una nuova monoterapia per il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico ormono-dipendente in fase avanzata. Durante il trattamento, non ha causato alcun aumento transitorio del testosterone né alcun microincremento durante la terapia e non richiede quindi associazione con antiandrogeni, la soppressione rapida e profonda del testosterone si è mantenuta per oltre 3 anni. Potrebbe essere utilizzato in tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico ormono-dipendente in stadio avanzato, specialmente in pazienti metastatici..

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il tumore della prostata consiste in una neoplasia che si origina dalle cellule ghiandolari secretorie. Per tale motivo è definito adeno-carcinoma e la sua evoluzione è influenzata dall'assetto ormonale del paziente.

Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e rappresenta circa il 15 per cento di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo: le stime parlano di poco più di 23.500 nuovi casi ogni anno in Italia, ma il rischio che la malattia abbia un esito nefasto non è particolarmente elevato, soprattutto se si interviene in tempo. Lo dimostrano anche i dati relativi alla sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi, in media oltre il 70%, una percentuale tra le più elevate nei tumori, soprattutto se si tiene conto dell'età avanzata dei pazienti e quindi delle altre possibili cause di morte. Il tumore della prostata viene classificato in base al grado, che indica l'aggressività della malattia, e allo stadio, che indica invece lo stato della malattia.

Per definire lo stadio al tumore si utilizza in genere il sistema TNM (T =tumore), dove N indica lo stato dei linfonodi (N: 0 se non intaccati, 1 se intaccati) e M la presenza di metastasi (M: 0 se assenti, 1 se presenti). Per una caratterizzazione completa dello stadio della malattia a questi tre parametri si associano anche il grado di Gleason (cioè un numero compreso tra 1 e 5 che indica quanto l'aspetto delle ghiandole tumorali sia simile o diverso da quello delle ghiandole normali: più simili sono, più basso sarà il grado di Gleason) e il livello di PSA (*Prostate Specific Antigene*).

La correlazione di questi parametri (TNM, Gleason, PSA) consente di attribuire alla malattia tre diverse classi di rischio: basso, intermedio e alto rischio. In genere nel caso di un basso rischio (cioè di una malattia che difficilmente si diffonderà e darà luogo a metastasi) si può anche decidere di non procedere alla rimozione chirurgica della ghiandola ma di limitarsi a monitorare l'evoluzione del disturbo.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La prostatectomia radicale (rimozione dell'intera ghiandola prostatica e dei linfonodi della regione vicina al tumore) viene considerata un intervento curativo, se la malattia risulta confinata nella prostata.

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

Per i tumori in stadi avanzati, il bisturi da solo spesso non riesce a curare la malattia ed è quindi necessario associare trattamenti di radioterapia e/o ormonoterapia che ha lo scopo di ridurre il livello di testosterone, ormone maschile che stimola la crescita delle cellule del tumore della prostata.

La terapia ormonale è la scelta preferenziale in caso di cancro della prostata avanzato. Il trattamento ormonale è basato sulla somministrazione di analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine (GnRH analoghi), che sopprimono la sintesi degli androgeni testicolari (castrazione farmacologica) o di antiandrogeni che agiscono con meccanismo competitivo sui recettori cellulari. Talvolta i LHRH analoghi e gli antiandrogeni sono somministrati in associazione. L'associazione delle due strategie è detta blocco androgenico totale (BAT) o massimale.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Degalerix è un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) indicato per il trattamento dei pazienti maschi adulti con tumore della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato.

Posologia e modo di somministrazione

Dose iniziale: 240 mg somministrati in due iniezioni sottocutanee di 120 mg ciascuna.

Dose di mantenimento: somministrazione mensile di 80 mg in unica iniezione sottocutanea. La prima dose di mantenimento deve essere somministrata un mese dopo la dose iniziale.

L'effetto terapeutico deve essere monitorato per mezzo di parametri clinici e dei livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA).

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Il principale studio di fase III che ha valutato efficacia e sicurezza di Degarelix è il CS21, condotto in aperto per gruppi paralleli, di non inferiorità vs leuprolide su pazienti con cancro alla prostata in tutti gli stadi, gli altri studi sono sottoanalisi dello studio principale.

Lo studio CS21 della durata di 1 anno ha randomizzato (1:1:1) 610 pazienti con adenocarcinoma della prostata (età media 72 anni, con livello medio di testosterone di 3,93 ng/mL e di PSA (prostate specific antigenic) di 19,0 ng/mL) per confrontare degarelix, nuovo antagonista del GnRH, vs leuprolide.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni di:

- Degarelix a dose starter di 240 mg s.c. e successivamente 80 mg ogni 28 giorni,
- Degarelix a dose starter di 240 mg s.c. e successivamente 160 mg ogni 28 giorni,
- Leuprolide (Leuprorelina) 7,5 mg in somministrazione i.m ogni 28 giorni

Sono stati reclutati pazienti di età superiore a 18 anni con adenocarcinoma prostatico confermato istologicamente e per i quali era indicato il trattamento ormonale (eccetto terapia neoadiuvante ormonale). Questo includeva pazienti con livelli di PSA in aumento dopo trattamento con intento curativo. Il livello di testosterone nel siero era superiore a 1,5 ng/mL, un performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 e livelli di PSA ≥ 2 ng/mL. Non era permessa la gestione ormonale del cancro alla prostata precedente o corrente eccetto in pazienti con terapia localizzata con intenti curativi, nei quali terapie ormonali

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

adiuvanti o neoadiuvanti per un tempo uguale o inferiore a sei mesi era accettato e questo doveva essere interrotto per più di 6 mesi precedenti l'inclusione nello studio. I pazienti che potevano essere candidati a terapie curative erano esclusi. Le caratteristiche dei due gruppi erano al baseline confrontabili.

Il disegno dello studio è di non inferiorità e l'endpoint primario è la probabilità dei pazienti di avere livelli di testosterone $\leq 0,5$ ng/mL a ciascuna misurazione per un anno.

Nel gruppo leuprolide poteva essere somministrata bicalutamide (50 mg in tavolette una volta al giorno). Per proteggere dalla recrudescenza dei sintomi clinici (clinical flare).

La valutazione di sicurezza e tollerabilità includeva la misurazione attraverso analisi di laboratorio di parametri clinici. Ciascun braccio era confrontato separatamente con leuprolide e gli endpoints erano valutati per intent to treat (ITT) e per protocol population (PP).

Lo studio ha dimostrato che entrambi i regimi terapeutici di degarelix erano in grado di mantenere la soppressione del testosterone ($\leq 0,5$ ng/mL), e degarelix era efficace quanto leuprolide nel mantenere la risposta al trattamento dal giorno 28 alla fine dello studio. All'analisi ITT la risposta al trattamento era pari al 97,2% e 98,3% nel gruppo degarelix 240/80 mg e 240/160 mg e pari al 96,4% nel gruppo leuprolide, nell'analisi PP si sono ottenuti rispettivamente i seguenti valori 97,2%, 99,4% e 96,3%.

Sono stati individuati endpoints secondari considerati come risposta insufficiente tra cui il tasso di pazienti con livelli di testosterone $>1,0$ ng/mL o due valori misurati consecutivamente $>0,5$ ng/mL dal giorno 28 al giorno 364. Di questi pazienti con risposta insufficiente 4/207 (1,9%) e 2/202 (1%) erano nei gruppi degarelix e 6/201 (3%) erano nel gruppo leuprolide. Dai giorni 0-28, il trattamento con degarelix ha dato come risultato una rapida soppressione dei livelli di testosterone, dal giorno 3 il livello era $\leq 0,5$ ng/mL nel 96,1% e 95,5% dei pazienti trattati con degarelix, nei pazienti trattati con leuprolide si è avuto, come previsto, un innalzamento del 65% rispetto al baseline (livello medio 6,30 ng/mL, $p<0,001$), i livelli medi prima della misurazione al giorno 28 erano $>0,5$ ng/mL, dal giorno successivo in poi e per tutto il periodo dello studio il livello di testosterone era a valori di castrazione medica (0,5 ng/mL).

Le reazioni avverse riportate erano di intensità media o moderata, l'iniezione s.c. di degarelix era associata ad un maggior tasso di reazioni nel sito di iniezione rispetto alla somministrazione i.m. di leuprolide (40% vs 1%, $p<0,001$). Altre differenze tra i gruppi degarelix e leuprolide riguardavano, le infezioni del tratto urinario (3% vs 9%, $p<0,01$), artralgia (4% vs 9%, $p<0,05$), brividi (4% vs 0%, $p<0,01$). Sono stati riportati per tutti i bracci livelli più alti di ALT per 3 volte ma in nessun caso sono stati riportati livelli concomitanti di bilirubina più elevati del normale. Gli abbandoni dello studio per eventi non fatali erano simili nei due gruppi. Non ci sono state reazioni allergiche sistemiche.

Un altro studio ha confrontato l'attività di degarelix vs leuprolide depot 7,5 mg nel controllare i livelli di fosfatasi alcalina nel siero totale (S-ALP) in pazienti con cancro alla prostata, lo studio è un'analisi dello studio CS21.

Al baseline i livelli S-ALP erano alti in pazienti metastatici e più elevati in pazienti con malattia metastatica e livelli di emoglobina <13 g/dL. Lo studio ha mostrato che nella malattia metastatica, dopo i picchi iniziali in entrambi i gruppi, i livelli di S-ALP erano soppressi sotto il baseline con degarelix e mantenute intorno al baseline con leuprolide. L'innalzamento ritardato in S-ALP è visibile con leuprolide ma non appare con degarelix.

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

Nell'insieme, la differenza nella soppressione di S-ALP in pazienti con cancro alla prostata metastatico era statisticamente significativa tra degarelix 240/80 mg e leuprolide 7,5 mg al giorno 364 (96 vs 179 IU/L, $p=0,014$), in pazienti con patologia localizzata o localmente avanzata il trattamento ricevuto era indifferente. Nove (19%) dei 47 pazienti con patologia metastatica nel gruppo leuprolide hanno ricevuto un trattamento antiandrogeno concomitante per 7 giorni come protezione dalla recrudescenza dei sintomi clinici. Il trattamento concomitante con antiandrogeni sembra migliorare il controllo S-ALP in pazienti con malattia metastatica trattata con leuprolide, riducendo l'innalzamento iniziale di S-APL e prevenendo l'innalzamento ritardato nei livelli S-ALP, osservati in pazienti trattati con leuprolide che non ricevono trattamento antiandrogeno. In ogni caso, la differenza nella soppressione di S-ALP al giorno 364 tra i due gruppi trattati con leuprolide non è statisticamente significativa. Allo stesso tempo la differenza nella soppressione di S-ALP in pazienti con malattia metastatica era significativamente maggiore con degarelix 240/80 mg rispetto ai pazienti trattati con leuprolide che non hanno ricevuto antiandrogeni ($p=0,045$), mentre la differenza di soppressione al giorno 364 non era statisticamente significativa tra pazienti trattati con degarelix e leuporelina + antiandrogeni. Nel sottogruppo di pazienti con livelli di S-ALP al baseline ≥ 50 ng/mL la differenza nella soppressione era statisticamente significativa al giorno 364 (83 vs 163 IU/L, $p=0,007$).

Un'ulteriore analisi dello studio CS21 ha riguardato uno degli endpoint secondari, l'attività di degarelix 240/80 mg vs leuprolide rispetto alla sopravvivenza libera da ricorrenza di PSA., marker utilizzato per lo screening del cancro della prostata. Il valore assoluto di PSA è anche un marker dello stadio e della estensione della malattia. Il controllo di PSA è associato al miglioramento della sopravvivenza globale ed è utilizzato routinariamente per monitorare i pazienti in terapia e valutare la risposta nella maggior parte dei settino clinici.

I campioni di sangue per le analisi di PSA erano raccolti e sottoposti a screening prima della somministrazione del farmaco (giorno 0) e ai giorni 1,3,7 ($\pm 2d$) e 14 ($\pm 2d$) dopo la dose iniziale. Successivamente i campioni erano raccolti al giorno 28 e una volta ogni 28 giorni prima della dose e alla visita finale dello studio.

E' interessante notare che la probabilità globale di ricorrenza di PSA era più basso nel gruppo degarelix 240/80 mg e simile nel gruppo degarelix 240/160 mg vs leuprolide e (14,2 vs 14,1). Gli autori trovano spiegazione di ciò probabilmente nel fatto che nel gruppo degarelix 240/160 c'era un numero leggermente più elevato di pazienti con PSA al baseline > 50 ng/mL e con la biodisponibilità che sembra essere dipendente dalla concentrazione.

I risultati dello studio sono riportati nella tabella I.

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

Tabella I

	Degarelix 240/80 mg (n=207)	Degarelix 240/160 mg (n=202)	Leuprolide 5,5 mg/mo (n=201)
Incidenza di ricorrenza di PSA, n (%)	16 (7,7)	26 (12,9)	26 (12,9)
Probabilità di sperimentare la ricorrenza di PSA o decesso dal giorno 364 (stimata usando il metodo Kaplan-Meier) (95% CI)	8,9 (5,5-14,1)	14,2 (9,9-20,2)	14,1 (9,8-20,1)
Incidenza di decessi, n(%)	5 (2)	5 (2)	9 (4)
Probabilità di decesso (%) (95% CI)	2,6 (1,1-6,2)	2,9 (1,2-6,8)	4,9 (2,6-9,3)

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Le evidenze cliniche su degarelix sono molto limitate, lo studio di confronto con leuprolide, condotto in aperto, dimostra la non inferiorità di degarelix per il periodo dello studio. Degarelix sopprime in tempi più rapidi i livelli di testosterone e non causa innalzamento iniziale e ritardato come leuprolide, innalzamento che può essere controllato con l'aggiunta alla terapia con leuprolide di un antiandrogeno, come avviene comunemente nella pratica clinica dove si associa nel primo mese di terapia analogo del LHRH e antiandrogeno.

Gli altri studi di confronto vs leuprolide derivano dallo studio principale CS21, nello studio relativo alla differenza di soppressione di S-ALP tra degarelix e leuprolide gli stessi autori precisano che i risultati ottenuti in termini di controllo di S-ALP in pazienti con patologia avanzata dovrebbero essere confermati con uno studio randomizzato e controllato, mentre in quello che lega i livelli di PSA alla sopravvivenza precisano che c'è una modesta correlazione tra tempo di progressione di PSA e la progressione della malattia confermata obiettivamente e pertanto andrebbe confermato con ulteriori studi.

Nel cancro prostatico metastatico, alcuni studi hanno dimostrato qualche livello di associazione tra fallimento post-erapia in PSA o ricaduta di PSA e prognosi a lungo termine, ma non è confermato che il PSA può essere utilizzato come endpoint surrogato.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'unico studio comparativo con analogo del LHRH dimostra la non inferiorità di degarelix, al momento la terapia con degarelix non aggiunge nulla alla terapia del cancro della prostata avanzato o metastatico se non un diverso meccanismo d'azione per ridurre la concentrazione di testosterone a livello di castrazione.

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

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutte le specialità sono classificate ai fini della rimborsabilità in classe A, gli analoghi del LHRH sono in classe A con nota 51, PHT.

Categoria	Principio attivo	SPECIALITA'	DOSAGGIO	COSTO ANNUO*
L02BX - Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	Degarelix	Firmagon s.c. 120 mg € 404,14 Firmagon 80 mg € 212,90	1° mese 240 mg, somministrazioni successive 80 mg ogni 28 mg (12 annue)	€ 3363,08
L02AE – Analoghi del GnRH	Buserelina	Suprefact s.c. 1 fl 5,5 mL 1 mg/mL € 19,33	1° settimana 0,5 mg 3 volte al giorno per 7 giorni, dal giorno 8 1,2 mg una volta al giorno	Circa € 1.778,33
	Leuprolde o Leuprorelina	Enantone 3,75 mg/2 mL € 177,85	3,75 mg una volta al mese	€ 2.134,2
	Goserelina	Zoladex s.c. 1 sir 3,6 mg € 195,06 Zoladex impianto sir 10,8 mg € 592,35	Una somministrazione ogni 28 g (13 somm); una ogni 13 settimane (4 annuali)	€ 2.535,68, € 2.369,4
	Triptorelina	Decapeptyl 11,25 mg/2 mL € 524,59	Una iniezione ogni 3 mesi (4 annue)	€ 2.098,36
L02BB - Antiandrogeni	Flutamide	Fluprost 30 cpr 250 mg € 18,86	1 cpr 3 volte al giorno	€ 688,39
	Bicalutamide	Bicalutamide 28 cpr 150 mg € 126,48	Una cpr al giorno	€ 1.648,76

* calcolato sul prezzo al pubblico da CFO aggiornato ottobre 2011, secondo i dosaggi riportati nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Le evidenze scientifiche sono molto limitate e non sono stati dimostrati vantaggi in termini di efficacia e sicurezza del trattamento, inoltre presenta un costo superiore

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto.
2. Klotz et al. – The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III in patients with prostate cancer – BJU International 102, 1531-1538;
3. Schröder F.H et al. – Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study – BJU International doi:10.1111/J. 1464-410X.2009.08981.x;
4. Newling D et al. – Is prostate-specific antigen progression a surrogate for objective clinical progression in early prostate cancer? – J Clin Oncol 2004; 22 (145);
5. Cooper E.H. et al. – Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer – cancer 1990; 66:1025-8);
6. Collette L. et al. – Is prostate-specific antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. J Clin Oncol 2005; 23: 6139-48;
7. Miller J.I et al. – The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer – J. Urol 1992; 147: 956-61;
8. Newling D.W. et al. – Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group Study 30853 – Cancer 1993; 72: 3793-8;
9. Collette L. et al. – Prostate specific antigen a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer (EORTC 30853) – Eur Urol 2003; 44:182-9;
10. Farmaci analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine (LH-RH analoghi). Scheda di valutazione – Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare AVEN.