

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DEGARELIX L02BX02 (FIRMAGON®)

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

In data settembre 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi) vd prop. 2011)

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 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 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: la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è 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 della malattia.

Per definire lo stadio 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 associa il grado di Gleason (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) è considerata un intervento curativo se la malattia risulta confinata all'organo. Per i tumori in stadio avanzato all'approccio chirurgico è necessario associare radioterapia e/o ormonoterapia, quest'ultima per ridurre

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

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 gli 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

Degarelix 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, studio multicentrico, condotto in aperto per gruppi paralleli, di non inferiorità vs leuprolide su pazienti con cancro della prostata in tutti gli stadi. 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 di 19,0 ng/mL. Di questi hanno completato lo studio 504 soggetti.

I Pazienti sono stati randomizzati in tre bracci:

- a) Degarelix dose starter di 240 mg s.c.e successivamente 80 mg ogni 28 giorni,
- b) Degarelix dose starter di 240 mg s.c. e successivamente 160 mg ogni 28 giorni,
- c) Leuprolide (Leuprorelina) depot 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 di diversi stadi 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 terapia localizzata con intenti curativi o terapie ormonali adiuvanti o neoadiuvanti per un tempo uguale o inferiore a sei mesi se interrotta per più di 6 mesi prima dell'inclusione nello studio. Le caratteristiche dei tre 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 per os una volta al giorno) per

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

minimizzare il 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 ITT e 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, 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 (0,5 ng/mL). Le reazioni avverse riportate erano di intensità media o moderata, la somministrazione 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%, $p<0,001$); l'incidenza degli eventi avversi non fatali responsabili dell'interruzione della terapia è stata del 5% e del 7% nei bracci trattati con il degarelix vs 1% nel braccio randomizzato a leuprorelina. Come rilevato dagli autori, la natura in aperto dello studio è una limitazione evidente specie per quanto riguarda gli eventi avversi; considerando poi che il confronto è stato condotto tra farmaci con via di somministrazione diversa (s.c. vs i.m.).

Altre differenze tra i gruppi degarelix e leuprolide riguardavano le infezioni del tratto urinario (3% vs 9%, $p<0,01$), artalgia (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. Non ci sono state reazioni allergiche sistemiche per quanto una percentuale media del 10% dei pazienti in trattamento sviluppi anticorpi anti-degarelix (riassunto delle caratteristiche del prodotto). 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), 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. 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 leuprorelide 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-

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

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 leuprorelina + 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 endpoints secondari: l'attività di degarelix 240/80 mg vs leuprolide rispetto alla sopravvivenza libera da ricorrenza di PSA. Il valore assoluto di PSA è anche un marker dello stadio e dell'estensione della malattia. Il controllo del 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 setting 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 bassa 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.

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	2,6 (1,1 – 6,2)	2,9 (1,2 – 6,8)	4,9 (2,6 – 9,3)

Una ulteriore analisi dello studio CS21 confronta la qualità della vita (HRQoL) di 401 pazienti arruolati mediante due scale di valutazione: EORTC QLC-C30 e SF-12. Non vengono rilevati risultati significativi se non a 12 mesi sui sub-punteggi delle componenti mentali ed emozionali (raggiungimento della significatività statistica).

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

Un'estensione dello studio CS21, il CS21A, ha indagato l'efficacia, la sicurezza di degarelix e gli effetti dello switch da leuprolide con un follow-up di 27,5 mesi nei pazienti che avevano completato il primo anno di trattamento: 385 pazienti arruolati. Come endpoint primario è stata considerata l'efficacia/tollerabilità e come endpoints secondari il livello di PSA, i livelli di LH ed FSH, la progressione a seguito di incremento dei livelli di PSA. Non è stata rilevata significativa differenza nei livelli di testosterone, PSA e nella frequenza di eventi avversi. Il rischio di fallimento di PSA o morte si è mantenuto costante nei pazienti che hanno continuato il trattamento con degarelix (0.11 eventi all'anno ad un anno e 0.14 eventi all'anno a 27,5 mesi, $p=0.46$), mentre è diminuito nei pazienti provenienti da leuprorelina, passando da 0.2 eventi/anno a 0.08 eventi/anno ($p=0.003$).

E' disponibile una analisi di CT che indaga sull'associazione fra terapia, rischio cardiovascolare di base ed eventi cardiovascolari in complessivi 1704 pazienti in trattamento con degarelix per un periodo medio di 22 mesi. Gli endpoints considerati sono ischemia cardiaca, disordini cerebro vascolari, claudicatio intermittens, embolia/trombosi arteriosa. La frequenza degli eventi, rilevati mensilmente dal primo mese di trattamento, è stata significativamente più elevata ($p=0,0013$) solamente nei soggetti con accertata patologia cardiovascolare di base (498 uomini); di fatto la condizione maggiormente predittiva per eventi maggiori, ma non risulta incrementata nei pazienti senza affezioni cardiovascolari dopo l'inizio della terapia. L'analisi è stata condotta sui dati di 6 studi clinici di cui il solo CS21 è un RCT. Chiaramente un maggior numero di dati provenienti da RCT saranno necessari per confermare questi iniziali favorevoli dati relativi all'associazione tra GnRH antagonisti e rischio CVD.

E' stato condotto un RCT della durata di tre mesi, multicentrico, in aperto per la valutazione dell'efficacia di degarelix vs goserelina e bicalutamide nella riduzione del volume prostatico (endpoint primario TPV), nella riduzione dei sintomi a carico delle basse vie urinarie (LUTS) e nel miglioramento della qualità di vita (QoL). Sono stati randomizzati 182 pazienti, 84 a degarelix e 98 a goserelina+bicalutamide. A 12 settimane la variazione di TPV è simile nei due bracci (-37,2% degarelix, - 39,00% goserelina+bicalutamide). La riduzione dei sintomi, valutata secondo la International Prostate Symptom Score (IPPS), mostra una progressiva riduzione in entrambi i gruppi. Il maggior numero di soggetti con riduzione del IPPS>3 appartiene al gruppo in trattamento con degarelix che partono da una IPPS di base >13. Entrambi i trattamenti sono simili in termini di riduzione e controllo dei livelli di testosterone, variazioni del PSA, sicurezza e tollerabilità. L'endpoint primario viene raggiunto con la stessa efficacia dai due trattamenti; il beneficio in termini di LUTS potrebbe essere legato intrinsecamente al meccanismo d'azione di degarelix e comunque necessita di ulteriori indagini.

Lo studio di Radu et al. rileva l'espressione di recettori per FSH sulla superficie delle cellule endoteliali vasali prossime a masse tumorali di varia tipologia, compresi tumori della prostata. A detta degli stessi autori, il risultato dello studio non costituisce un dato clinicamente utilizzabile.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

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 dei livelli di testosterone come leuprolide, innalzamento che può essere controllato con l'aggiunta alla

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

terapia di un antiandrogeno, come avviene comunemente nella pratica clinica.

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 nello studio che lega i livelli di PSA alla sopravvivenza precisano che vi è una modesta correlazione tra tempo di progressione di PSA e la progressione della malattia confermata obiettivamente e pertanto andrebbe supportato da ulteriori studi.

Nel cancro prostatico metastatico, alcuni studi hanno dimostrato qualche livello di associazione tra fallimento post-terapia e il PSA ma non è confermato che il PSA possa essere utilizzato come endpoint surrogato.

L'analisi secondaria dello studio CS21 sulla HRQoL non evidenzia una superiorità di degarelix vs leuprolide ma solo un relativo beneficio nelle componenti emozionali a 12 mesi; considerando il disegno dello studio originario, in aperto, i parametri considerati possono essere gravati da bias ed inoltre la popolazione arruolata è esigua: 410 soggetti.

L'estensione del CS21 riguardante l'efficacia e la sicurezza successiva a switch da leuprolide a degarelix nel corso di 27,5 mesi non ha rilevato differenze tra i due trattamenti e, come concluso dagli autori, degarelix non può essere considerato superiore ma solo non inferiore a leuprolide.

Per quanto riguarda lo studio comparativo con endpoint primario TPV tra degarelix e goserelina+bicalutamide, i trattamenti si sono dimostrati equivalenti. Al momento non sono disponibili studi condotti con endpoint forti quali progressione di malattia e sopravvivenza.

Per quanto degarelix sia stato inserito nelle linee guida europee quale opzione terapeutica al pari degli LHRH agonisti, le stesse LG affermano la necessità di acquisire maggiori dati di sicurezza considerati i gravi eventi avversi correlati al rilascio di istamina durante studi clinici con analoghi strutturali.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dall'analisi della letteratura è stata evidenziata la disponibilità di studi dalla qualità metodologica non ottimale per disegno e dimensionamento (open label, un solo studio multicentrico, con popolazione disomogenea per stadiazione della patologia tumorale). L'unico studio comparativo di efficacia con analogo del LHRH dimostra la non inferiorità di degarelix. Il beneficio dimostrato sulla malattia si basa sulla valutazione di endpoint surrogati.

Degarelix rappresenta una innovazione farmacologica in quanto presenta un diverso meccanismo d'azione, ma ha un ruolo sovrapponibile in terapia.

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.

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

Categoria	Principio attivo	Specialità	Dosaggio	Costo annuo*
L02BX - Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	Degarelix	Firmagon s.c. 120 mg € 404,14 Firmagon 80 mg € 212,90	Dose iniziale 240 mg somministrazioni successive 80 mg ogni 28 mg (12 annue)	€ 2.746,04
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	€ 1.778,33
	Leuprolde o Leuprorelina	Enantone 3,75 mg/2 mL € 177,85	3,75 mg una volta al mese	€ 2.134,20
		Enantone 11,25 mg/2 mL € 1460,14	11,25 mg ogni tre mesi	€ 1.840,58
		Eligard s.c. 7,5mg €149,77	7,5 mg al mese	€ 1.797,24
		Eligard s.c. 22,5mg €387,49	22,5 mg ogni tre mesi	€ 1.549,96
	Goserelina	Zoladex s.c. 1 sir 3,6 mg € 195,06	Una somministrazione ogni 28 g (13 somm);	€ 2.535,68
		Zoladex impianto sir 10,8 mg € 592,35	una ogni 13 settimane (4 annuali)	€ 2.369,40
	Triptorelina	Decapeptyl 3,75 mg/2 mL € 180,10	3,75 mg ogni 4 settimane	€ 2.341,30
		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 2012, 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

Degarelix rappresenta una innovazione farmacologica in quanto presenta un diverso meccanismo d'azione ma

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

non terapeutica, ha in terapia un ruolo sovrapponibile ad altri farmaci in PTR.

Presenta un costo superiore ai farmaci in PTR con indicazioni terapeutiche sovrapponibili, alcuni dei quali hanno già perso la copertura brevettuale.

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:10.111/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.
11. Tombal B. et al. - Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics - Eur Urol. 2010 May;57(5):836-42. Epub 2009 Nov 20
12. Radu A. et al. - Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels - N Engl J Med. 2010 Oct 21;363(17):1621-30.
13. Gittelman M. et al. – Comparison of the impact of degarelix and leuprolide on the health-related quality of life of patients with prostate cancer: results of a 12 month phase III clinical trial – Urotoday int. Journal novembre 7 2011
14. Crawford E.D. et al. - A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix:

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

- comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer - J Urol. 2011 Sep;186(3):889-97. Epub 2011 Jul 23.
15. Smith M.R. et al. – Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trial of degarelix - J Urol. 2011 Nov;186(5):1835-42. Epub 2011 Sep 25.
 16. Axcrone C. et al. - Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide - BJU Int. 2012 Apr 13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11107.x. [Epub ahead of print]
 17. Van Poppel H., Klotz L. - Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists - Int J Urol. 2012 Jul;19(7):594-601. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02997.x. Epub 2012 Mar 14.
 18. Scheda di valutazione Degarelix – UVEF Verona 17 aprile 2011