

Progetto SIU - Impiego degli analoghi LH-RH a lunga durata di azione



**R. Bartoletti, V. Ficarra, A. Tubaro, A. Simonato,
C. Trombetta, G. Carrieri, V. Mirone
(Ufficio Scientifico della Società Italiana di Urologia)**

INDICE

1. PREMESSE

06

2. GLI ANALOGHI LH-RH A LUNGA DURATA DI AZIONE

2.1 Efficacia degli analoghi LH-RH a lunga durata di azione

2.2 Analogo in formulazione semestrale: quale scelta?

2.3 Conclusioni

3. BIBLIOGRAFIA

1. PREMESSE

La castrazione chirurgica o farmacologica costituisce da decenni una valida opzione per il trattamento di una consistente porzione di pazienti in diversi stadi e condizioni di malattia. La terapia androgeno-soppressiva del carcinoma di prostata ha conosciuto nel corso degli anni da una consistente evoluzione in termini di caratterizzazione qualitativa farmacologica, risposta clinica, riduzione degli effetti indesiderati e tollerabilità psicologica e fisica da parte dei pazienti.

Gli anti-androgeni periferici (Flutamide e Bicalutamide), gli agonisti dell'LHRH (Goserelin, Leuprolide, Triptorelin) e gli antagonisti dell'LHRH (Degarelix) costituiscono i farmaci più utilizzati per l'esecuzione della terapia androgeno-soppressiva di prima linea. Nel corso degli ultimi anni, la disponibilità di farmaci ad azione anti-androgenica è stata ulteriormente arricchita dalla possibilità di utilizzare anti-androgeni di seconda generazione quali l'abiraterone, l'enzalutamide e l'apalutamide.

Le linee guida della società europea di urologia (European Association of Urology – EAU) raccomandano l'utilizzo di farmaci ad effetto anti-androgenico 1) in monoterapia nei pazienti con malattia non metastatica (M0) con tempo di raddoppiamento del PSA totale superiore a 12 mesi ma con valori di PSA totale inferiori a 50 ng/mL e con tumore ben differenziato in cui non sia più indicato o possibile eseguire un trattamento locale con intenti curativi; 2) nei pazienti con ripresa biochimica di malattia dopo prostatectomia radicale in alternativa alla radioterapia di salvataggio/completamento; 3) nei pazienti con neoplasia prostatica metastatica, soprattutto se sintomatici. La terapia androgeno-soppressiva trova, inoltre, un'ulteriore applicazione in associazione alla radioterapia esterna e/o alla brachiterapia nei pazienti che vengono sottoposti ad iniziale trattamento radioterapico per neoplasia prostatica, non metastatica a rischio intermedio o elevato di progressione [1, 2].

La terapia androgeno-soppressiva di prima linea può essere eseguita utilizzando i soli agonisti dell'LHRH (blocco androgenico parziale) o la loro associazione con gli antiandrogeni di vecchia generazione (blocco androgenico completo). Tuttavia, il blocco androgenico completo ha limitati vantaggi in termini di sopravvivenza a 5 anni (<5%) rispetto alla sola castrazione chirurgica o al blocco androgenico parziale con l'impiego dei soli analoghi dell'LH-RH. [3]. Più recente rispetto all'impiego degli analoghi dell'LHRH è il possibile utilizzo degli antagonisti dell'LHRH. Le linee guida EAU raccomandano l'utilizzo di quest'ultima classe di farmaci ad effetto androgeno soppressivo soprattutto nei pazienti con malattia metastatica in cui è importante prevenire il possibile peggioramento clinico dovuto al rischio di "flare up" descritto con l'utilizzo dei soli analoghi dell'LHRH. L'esecuzione di una terapia androgeno soppressiva utilizzando i soli anti-androgeni di vecchia generazione è considerata meno efficace in termini di sopravvivenza, progressione clinica, fallimento del trattamento ed interruzione della terapia per effetti indesiderati in confronto all'impiego della terapia con LHRH analoghi [4]. Indipendentemente dalla tipologia di farmaci utilizzati, l'obiettivo sostanziale della terapia androgeno soppressiva è quello di ridurre il valore del testosterone circolante a livelli inferiori a 50 ng/dl. [2]. Peraltro, studi recenti hanno dimostrato come il raggiungimento di valori di testosteronemia ancora più bassi in corso di terapia androgeno soppressiva (< 20 ng/dl) migliorano in modo ancor più efficace la sopravvivenza e la progressione di malattia dei pazienti con carcinoma prostatico ormono dipendente [5].

Da quanto precedentemente detto, gli analoghi dell'LHRH costituiscono probabilmente i farmaci ad azione androgeno-soppressiva maggiormente utilizzati in prima linea ormonale, indipendentemente dalle diverse situazioni cliniche precedentemente illustrate. Oltre alla loro ben documentata efficacia, nel corso degli anni è stato dato particolare risalto ad aspetti legati ai loro potenziali effetti collaterali ed al loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Infatti, risulta alquanto evidente come l'accettabilità di un trattamento

possa anche essere legata al distacco psicologico con cui il paziente riesce ad adattarsi ai regimi terapeutici richiesti. Ne consegue che la frequenza di somministrazione degli analoghi dell'LHRH può avere un ruolo determinante nell'impatto della terapia farmacologica sulla psiche e sulla quotidianità pratica del paziente.

Nel corso degli anni le formulazioni mensili inizialmente disponibili per tutti gli analoghi dell'LHRH sono state affiancate dapprima dalle somministrazioni a somministrazione trimestrale e più recentemente da quelle a somministrazione semestrale a lunga durata d'azione.

2. GLI ANALOGHI LH-RH A LUNGA DURATA DI AZIONE

L'efficacia delle formulazioni a lungo termine degli analoghi dell'LH-RH è spesso correlata alle modalità di veicolazione, distribuzione ed assorbimento del principio attivo dal punto di somministrazione. Studi comparativi riguardanti le formulazioni mensili e trimestrali non hanno riportato sostanziali differenze né in termini di livelli di castrazione raggiunti (valori di testosteronemia) né di valori di PSA totale. Al contrario, sono state riportate differenze in termini di effetti indesiderati a livello del sito d'iniezione e nella percezione soggettiva del trattamento sia da parte del medico che del paziente. In particolare, la Triptorelina ha dimostrato superiorità rispetto a Leuprorelina in termini di maggiore tollerabilità locale a livello del sito d'iniezione [6-8]. Inoltre, uno studio cross-over con i due farmaci oltre a confermare la maggiore tollerabilità locale della Triptorelina ha evidenziato una migliore accettazione psicologica da parte del paziente nonché una maggiore soddisfazione dei medici basata sia sull'efficacia che sulla praticità d'uso del prodotto [8]. Nessuna differenza sostanziale in termini di efficacia e tollerabilità è stata riscontrata fra Leuprorelina e Goserelina.[9, 10]

2.1 - Efficacia degli analoghi LH-RH a lunga durata di azione

Le formulazioni trimestrali di analoghi dell'LHRH risultano efficaci sia nel raggiungimento di livelli di castrazione che nella riduzione dei valori di PSA totale. In particolare, Spitz et al hanno analizzato i risultati dell'impiego di Leuprolide con tecnologia di rilascio a microsferi di 30 e 40 mg in coorti di pazienti con carcinoma prostatico ormono sensibile rispettivamente a 4 e 6 mesi dalla somministrazione. Livelli di castrazione (testosteronemia <20 ng/dl) sono stati ottenuti nel 79% e 89% dei pazienti rispettivamente a 4 e 24 settimane, mentre nello studio relativo alla formulazione semestrale da 40 mg, il 94.1% dei pazienti risultava farmacologicamente castrato a 48 settimane. [11]. Inoltre, Ostergren et al. in uno studio randomizzato di confronto fra Triptorelina 22.5 mg versus orchietomia sottocapsulare, hanno evidenziato la superiorità del trattamento farmacologico in termini di raggiungimento di valori di testosteronemia inferiori a 20 ng/dl a 12 (97 vs 79%) e 48 settimane (100 vs 87%) rispetto alla castrazione chirurgica [12]. Peraltro, Lundstrom et al avevano già valutato l'efficacia di Triptorelina 22.5 mg in formulazione semestrale nell'ambito di uno studio di coorte, non controllato evidenziando come i pazienti risultavano farmacologicamente castrati già dopo 29 giorni dall'iniezione nel 97.5 % dei casi. Tale importante risultato non differiva da quanto era possibile riportare con l'impiego di formulazioni trimestrali o mensili. Inoltre, i valori di testosteronemia risultavano persistentemente stabile nelle tre formulazioni al di sotto di 1.735 nmol/L. Analogamente i valori di PSA totale raggiungevano il nadir con valore mediano di 84 giorni e si mantenevano tali per tutto il tempo del trattamento. [13].

Più recentemente, in uno studio prospettico di coorte eseguito su 326 pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato o metastatico, ormono-sensibile, Martinez-Pineiro et al. hanno confermato l'efficacia della formulazione semestrale di Triptorelina, riportando eventi avversi nel 32.9% dei pazienti trattati. Solo 5 complicanze di grado severo erano correlabili alla terapia androgeno-soppressiva ed avevano determinato la sospensione della terapia. In particolare, si trattava di un paziente con dolore intenso a carico delle estremità inferiori, un altro con depressione e abuso di paracetamolo e tre con significative

vampate di calore. Tutti gli altri pazienti che avevano presentato reazioni avverse lievi non avevano richiesto la sospensione del trattamento con Triptorelina semestrale [14].

2.2 – Analogo in formulazione semestrale: quale scelta?

La scelta della formulazione ottimale da prescrivere al paziente è un aspetto spesso non tenuto nella giusta considerazione da parte dell'urologo, soprattutto tenuto conto della sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia clinica. Tale scelta dovrebbe tenere conto di molteplici aspetti di tipo clinico, organizzativo, relazionale e psicologico che riguardano sia il paziente che il medico e/o le strutture sanitarie che sono preposti alla cura ed al monitoraggio clinico della malattia e degli effetti correlati del trattamento farmacologico utilizzato.

Una recente survey eseguita su 402 pazienti europei in trattamento con LHRH agonisti che erano stati adeguatamente informati in merito alla sovrapponibilità dell'efficacia clinica delle formulazioni mensile, trimestrale e semestrale, ha rivelato che la maggior parte di essi esprimeva una preferenza per l'iniezione semestrale rispetto alle formulazioni a somministrazione trimestrale o mensile. In particolare, il 91% dei pazienti in trattamento semestrale confermava un gradimento per la terapia in atto. Al contrario, il 51% di coloro che effettuavano un trattamento trimestrale ed il 63% di quelli in trattamento mensile hanno dichiarato che avrebbero preferito una somministrazione semestrale, pur non avendone mai testato il risultato. I precedenti dati confermano in maniera inequivocabile che una percentuale significativa di pazienti in terapia con analoghi dell'LHRH preferirebbe una somministrazione più dilazionata nel tempo del farmaco come effetto di una minore quantità di tempo da dedicare all'esecuzione della terapia e probabilmente di una minore pressione psicologica legata alla consapevolezza dello stato di malattia senza dubbio più rilevante in presenza di terapia a somministrazione più frequente e ripetuta nel tempo. Le precedenti considerazioni possono essere confermate dalle risposte riferite dai pazienti per le quali la comodità di impiego, la qualità di vita e la definizione "iniezioni meno frequenti è meglio", hanno ottenuto le maggiori percentuali di risposta positiva. Solo il 27% dei pazienti curati abitualmente con iniezione trimestrale ha giustificato la preferenza per la somministrazione ogni 24 settimane in virtù dell'opportunità di una consulenza da parte del medico più frequente, dunque maggiormente tranquillizzante dal punto di vista del counselling sullo stato di salute e sull'andamento della malattia. Risulta pertanto ovvio pensare alla possibile combinazione di una somministrazione semestrale ma di un controllo clinico più frequente per ottenere un risultato ottimale su tutti gli aspetti considerati. [15].

Sono stati effettuati studi comparativi fra gli analoghi a somministrazione semestrale attualmente disponibili. Shore et al. Hanno randomizzato 118 pazienti per confrontare Leuprorelina vs Triptorelina a somministrazione semestrale. I pazienti hanno poi effettuato un cross over di trattamento passando da Leuprorelina a Triptorelina e viceversa. E' stata poi valutata la diversa percezione del trattamento da parte dei pazienti attraverso il questionario Visual Analog Scale (VAS). In questo studio Triptorelina semestrale è risultata meglio tollerata a livello del sito di iniezione rispetto a Leuprorelina. In particolare, i pazienti trattati con Triptorelina hanno riportato minore fastidio in termini di bruciore al sito di iniezione ($p < 0.0001$), minor dolore o discomfort locale dopo l'iniezione ($p < 0.0001$) ma soprattutto una maggiore soddisfazione dopo l'esperienza dell'iniezione ($p < 0.0009$). Vice versa i pazienti trattati con Leuprorelina hanno registrato un maggior livello di ansia ($p = 0.0271$) e preoccupazione per le iniezioni successive ($p = 0.0006$) rispetto ai pazienti trattati con Triptorelina [8]. Analoga maggior soddisfazione dopo somministrazione di Triptorelina rispetto a Leuprorelina è stata descritta anche dai medici che hanno seguito i pazienti nel corso dello studio. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati sia Leuprorelina che Triptorelina sono state ben tollerate e non hanno documentato differenze sostanziali [8].

Un importante punto di discussione è rappresentato dalla possibilità di poter passare da una formulazione mensile ad una trimestrale o semestrale. A tale proposito, Lo studio di Cornford et al ha arruolato anche pazienti che effettuavano precedenti trattamenti con analoghi agonisti dell'LHRH a dosaggi e tempi di somministrazione diversi. I pazienti sono stati seguiti almeno per 24 mesi dopo il cambio del trattamento con ottima risposta clinica in assenza totale di effetti indesiderati. A questo si aggiunge l'evidenza che la somministrazione di Triptorelina semestrale riduce in modo significativo l'interazione fra paziente e sistema sanitario migliorando così sia l'aspetto psicologico del paziente che i costi sostenuti e correlati ad un monitoraggio più stretto del paziente corrispondente ai tempi di somministrazione del farmaco. [16].

Un'ultima considerazione deve essere effettuata in merito al diverso dosaggio utilizzato nelle formulazioni semestrali di Triptorelina (22.5 mg) e Leuprorelina (45 mg). Ciò pare essere legato al differente meccanismo di azione che per Triptorelina è affidato a microsfere altamente idrosolubili in grado di garantire un rilascio lento e progressivo del principio attivo mantenendo così una buona distribuzione efficiente e costante nel corso del periodo di trattamento. [17].

2.3 - Conclusioni

Nell'ambito della terapia androgeno-soppressiva di prima linea, un'efficace castrazione farmacologica è ottenuta mediante l'utilizzo di analoghi dell'LHRH in monoterapia o in associazione con anti-androgeni di vecchia generazione. La differenza in termini di efficacia tra blocco androgenico parziale e totale è da ritenersi minima in favore del blocco totale.

Gli analoghi dell'LHRH si sono dimostrati particolarmente efficaci nel raggiungimento di valori di testosterone inferiori a 20 ng/dl e nella riduzione dei valori di PSA totale nel tempo.

Le formulazioni a lunga durata d'azione (trimestrale e semestrale) si sono rivelate altrettanto efficaci rispetto alle formulazioni mensili e con profili di tollerabilità sostanzialmente sovrapponibili.

L'intervallo di somministrazione del farmaco a parità di dimostrata efficacia clinica e tollerabilità è un importante elemento che deve essere introdotto nel counselling pre-terapia di tutti i pazienti candidati a terapia medica androgeno-soppressiva per neoplasia della prostata.

Gli urologi devono discutere in maniera precisa ed accurata con il paziente di tutte le diverse opzioni legate alla terapia androgeno-soppressiva elencando i potenziali vantaggi legati all'utilizzo di una formulazione semestrale degli analoghi dell'LHRH di pari efficacia con quelle trimestrali e mensili.

Le formulazioni semestrali garantiscono ai pazienti un minore impatto psicologico legato alla malattia ed hanno un minore impatto sulla necessità di ricorrere al sistema sanitario migliorandone l'aderenza alla terapia e la qualità di vita.

Triptorelina semestrale sembra garantire vantaggi rispetto a Leuprorelina semestrale soprattutto in relazione ad una migliore tollerabilità legata al discomfort riferito dai pazienti a livello del sito di somministrazione del farmaco.

3. BIBLIOGRAFIA

1. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2021 edition.
2. Pagliarulo V et al: Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur.Urol.* 2012; 61:11
3. Akaza H et al: Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : long term follow up of a phase 3, double blind randomized study for survival. *Cancer* 2009; 115:3437
4. Kunath F et al: Non-steroidal androgen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing agonist or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD009266
5. Morote J et al: Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous deprivation therapy. *J.Urol* 2007; 178:1290
6. Abbou CC et al : Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprorelin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. *Prog Urol* 1997; 7:984
7. Heyns CF et al: Comparative efficacy of Triptorelin pamoate and Leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 226
8. Shore ND : Comparison of tolerability and adverse events following treatment with two Gn-RH agonists in patients with advanced prostate cancer. *Urol Nurs* 2013; 33: 236
9. Bolton EM et al: Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int* 2018; 122:371
10. M F Sarosdy , P F Schellhammer, R Sharifi, N L Block, M S Soloway, P M Venner, A L Patterson, N J Vogelzang, G W Chodak, E A Klein, J J Schellenger, G J Kolvenbag : Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. *Urology* 1998 Jul;52(1):82-8.
11. Oestergren PB et al: Luteinizing hormone-releasing hormone agonists are superior to subcapsular orchiectomy in lowering testosterone levels of men with prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J.Urol.* 2017; 197: 1441
12. Spitz A et al: Intramuscular depot formulations of leuprolide acetate suppress testosterone levels below a 20 ng/dL threshold: a retrospective analysis of two Phase III studies. *Res Rep Urol* 2016; 8-159
13. Lundstrom EA et al : Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. *Clin Drug Invest* 2009; 29:757
14. Martinez-Pineiro L et al : Evaluation of urinary prostate cancer antigen-3 (PCA3) and TMPRSS2-ERG score changes when starting androgen-deprivation therapy with Triptorelin 6-month formulation in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2014; 114:608
15. Montorsi F et al :Which luteinizing hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol.* 2015; 67: 177-179
16. Cornford et al.: Effects of initiating or switching to a six-monthly Triptorelin formulation on prostate cancer patient-healthcare interaction and hospital resource use: a real world, retrospective, non-interventional study . *Oncol. Ther* 2018; 6:173-187

18. Chen L et al. : Novel Triptorelin acetate-loaded microspheres prepared by a liquid/oil/oil method with high encapsulation efficiency and low initial burst release. J Drug Deli Sci Tech 2019; 54:101390

CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI

