

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ACETATO DE LEUPRORRELINA

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
LUCRIN DEPOT	*	*	Abbot Laboratórios, Lda.
1 seringa pré-cheia, pó e veículo para suspensão injetável a 11,25 mg/ml			
1 seringa pré-cheia, pó e veículo para suspensão injetável a 30 mg/ml **	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

** adotada ao contrato, em 29-11-2010, por se tratar de uma apresentação em utilização numa indicação prévia à entrada em vigor do Decreto Lei n.º195/2006, de 3 de outubro

Data de autorização de utilização – 18-03-2009

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM¹ - Lucrin Depot está indicado para o tratamento paliativo do carcinoma da próstata de fase avançada. Tratamento da endometriose durante um período de 6 meses, pode ser usado como tratamento único ou como complemento da cirurgia. Tratamento do leiomioma uterino (fibromioma uterino) durante um período de 6 meses. O tratamento pode ser pré-operatório, antes da miomectomia ou histerectomia ou pode proporcionar alívio sintomático na mulher peri-menopáusica que não deseje ser submetida a cirurgia. Tratamento do cancro da mama na mulher pré e peri-menopáusica, com indicação para terapêutica hormonal.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: tratamento do cancro da mama na mulher pré e peri-menopáusica, com indicação para terapêutica hormonal

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: tratamento do cancro da mama na mulher pré e peri-menopáusica, com indicação para terapêutica hormonal

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A leuprorrelina mostrou eficácia e segurança sobreponíveis às alternativas existentes à data, na indicação clínica submetida a avaliação.

Foi reconhecido VTA, na medida em que algumas doentes poderão beneficiar da utilização dos agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), nomeadamente mulheres pré – menopáusicas e perimenopáusicas, com recetores hormonais positivos, designadamente em situações em

que é clinicamente útil a existência de amenorreia. A leuprorrelina apresenta ainda vantagem na conveniência de utilização (administração trimestral por via subcutânea ou via intramuscular).

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

Quando administrada em doses terapêuticas contínuas, a leuprorrelina (agonista GnRH)

atua como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina.

No Homem, a administração de leuprorrelina resulta num aumento inicial dos níveis circulantes da hormona luteínizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), originando um aumento transitório nos níveis de esteroides gonadais. Contudo, a administração contínua de leuprorrelina resulta num decréscimo dos níveis de LH e FSH e esteroides sexuais. Na mulher pré-menopáusica, os estrogénios estão reduzidos a níveis pós-menopáusicos. Estas alterações hormonais ocorrem cerca de um mês após o início do tratamento nas doses recomendadas.

O acetato de leuprorrelina não é ativo por via oral. Após administração subcutânea, a sua biodisponibilidade é comparável à da administração intramuscular.

Após administração de uma única injeção da formulação trimestral de acetato de leuprorrelina em doentes do sexo feminino, observou-se uma concentração plasmática média de leuprorrelina de 36,3 ng/ml ao final de 4 horas. A leuprorrelina demonstrou ser libertada a uma taxa constante uma vez atingidos os níveis de equilíbrio, durante a terceira semana após a administração; o nível médio diminuiu gradualmente até próximo do limite de deteção inferior por volta das 12 semanas. A concentração média de leuprorrelina de 3 a 12 semanas foi de $0,23 \pm 0,09$ ng/ml. No entanto, não foi possível distinguir a leuprorrelina original do principal metabolito inativo. A elevação inicial, seguida de um rápido declínio até ao nível de equilíbrio, foi semelhante ao padrão de libertação observado com a formulação mensal.

O volume de distribuição médio em fase de equilíbrio da leuprorrelina após a administração de um bólus intravenoso em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* variou entre 43% a 49%.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino, um bólus de 1 mg de leuprorrelina administrado por via intravenosa revelou que a eliminação sistémica média foi de 7,6 L/h, com um tempo de semivida média de eliminação de aproximadamente 3 horas, segundo um modelo bicompartimental.

Estudos em animais revelaram que a leuprorrelina marcada radioactivamente com ^{14}C foi metabolizada em péptidos inativos mais pequenos, os quais podem ser posteriormente metabolizados.

As concentrações plasmáticas do principal metabolito (medidas em 5 doentes com carcinoma da próstata, nos quais foi administrada a suspensão de acetato de leuprorrelina depot) atingiram o valor máximo 2 a 6 horas após a administração e foram aproximadamente 6% da concentração máxima do fármaco original. Uma semana após a administração, as concentrações plasmáticas médias deste metabolito foram aproximadamente 20% da concentração média de leuprorrelina.

Após a administração de Lucrin Depot 3,75 mg em 3 doentes, menos de 5% da dose foi recuperada na urina após 27 dias, na forma de fármaco original e do principal metabolito.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1,2, 3, 4, 5, 6

A eficácia e a segurança comparativas da leuprorrelina e da goserrelina são idênticas, na indicação clínica submetida a avaliação.

No entanto, algumas doentes poderão beneficiar da utilização dos agonistas da LHRH, nomeadamente mulheres pré – menopáusicas e perimenopáusicas, com recetores hormonais positivos, designadamente em situações em que é clinicamente útil a existência de amenorreia.

Nos ensaios clínicos com agonistas da LHRH (e nomeadamente no TABLE) a eficácia dos agonistas da LHRH foi demonstrada de forma clara nas mulheres até 40 anos (embora de forma mais acentuada até 35 anos). O benefício só está demonstrado para 2 anos de terapêutica contínua, ou eventualmente nalguns ensaios até 3 anos.

O benefício da adição de agonistas da LHRH ao tamoxifeno, ou da própria utilização de agonistas da LHRH contra quimioterapia, é das questões ainda não resolvidas, embora se admita, com base nos dados atualmente existentes, que a adição de agonistas da LHRH à terapêutica com tamoxifeno possa conferir algum VTA. Os agonistas da LHRH não têm utilidade nos tumores com recetores hormonais negativos.

A leuprorrelina apresenta maior conveniência de utilização comparativamente à goserrelina: i) administração trimestral *versus* administração de 28/28 dias, com menor número de deslocações ao hospital; ii) administração subcutânea *versus* implante injetado subcutaneamente, na parede abdominal anterior, e cuja aplicação pode, eventualmente, necessitar de anestesia local.

Comparativamente à leuprorrelina 3,75 mg (administração mensal) apresenta também a vantagem de menor número de deslocações ao hospital.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

De acordo com o relatório farmacoterapêutico, considerou-se suficiente proceder a uma análise comparativa de preços, verificando-se que o custo de tratamento anual com leuprorrelina é inferior ao dos medicamentos selecionados como comparadores, com consumos no mercado total.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group.

³ Schmid P et al. Leuprorrelin Acetate Every – 3 – Months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients With Node – Positive Breast Cancer.

⁴ Jonat W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer.

⁵ Kaufmann M et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer.

⁶ ROR – SUL. Dados de incidência do tumor maligno da mama