

# Gli analoghi del GnRH nel trattamento del carcinoma prostatico: un'analisi di costo-terapia

Mauro Caruggi<sup>°</sup>, Giorgio L. Colombo\*, Chiara Ottolini<sup>°</sup>

---

<sup>°</sup> Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Varese \* Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

## ABSTRACT

Cost-of-treatment analysis was developed to evaluate the times required to deliver GnRH-agonists in prostate cancer treatment.

The comparison was made in Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Varese. A stopwatch was used to time elements of essential processes (pharmacy preparation, administration and control) for the delivery of a single dose of GnRH-agonists, in order to build a hypothetic diagnostic and therapeutic pathway and to describe different phases, times, and costs for each formulation. Efficacy was considered equivalent between formulations.

Enantone (leuprorelin acetate) was less time consuming at the Cancer Centre. In the base-case scenario, total costs per year were € 989.85 for Enantone (leuprorelin acetate) versus € 1,129.22 for Eligard (leuprorelin acetate); € 1,170.52 for Zoladex (goserelin), € 1,077.68 for Decapeptyl (triptorelin) and € 1,252.80 for Gonapeptyl (triptorelin) respectively per year of treatment. Enantone results in cost savings ranging between 9% and 25% vs. other GnRH-agonists. Productivity loss and patient waiting time were not included in this analysis. Results were submitted to a sensitivity analysis.

Delivery of Enantone (leuprorelin acetate) in prostate cancer treatment is less resource-intensive and time-consuming than other GnRH-agonist treatments. A switch from other GnRH-agonist treatments to Enantone (leuprorelin acetate) could increase the capacity of the Day-Hospital Unit, with a consequent reduction of the patient waiting list associated to a global cost reduction. The methodology provides a quantitative measure of comparative capacity that could be used as part of future health technology assessments.

## INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico (CP) è la neoplasia maligna di più frequente riscontro nella popolazione maschile sopra i 65 anni, rappresentando comunque il 12% delle neoplasie che colpiscono la popolazione maschile di ogni età.<sup>1 2</sup> In Italia, l'incidenza di questa neoplasia è circa 43.000 nuovi casi all'anno.<sup>3</sup> Il CP è una neoplasia a lenta evoluzione, potendosi prevedere in media una durata di malattia di 8-14 anni, in relazione allo stadio di malattia alla diagnosi ed alla presenza e al tipo delle comorbidità. Infatti, la mortalità specifica per malattia riguarda solo

il 47% della mortalità globale nei pazienti con cancro prostatico. <sup>4</sup> <sup>5</sup>Data l'elevata prevalenza, il CP è comunque la seconda causa di morte per cancro nella popolazione maschile, pari all'11% delle morti per neoplasia, ovvero a 6.300 decessi all'anno nella nostra nazione. <sup>5</sup>

Le terapie disponibili per il CP includono la prostatectomia, la radioterapia locale e la deprivazione androgenica, ottenuta mediante la somministrazione di analoghi del GnRH, in formulazione mensile o trimestrale, che hanno ormai sostituito completamente la castrazione chirurgica (orchietomia). La deprivazione androgenica viene solitamente impiegata dopo la prostatectomia radicale (terapia adiuvante) o in combinazione con la radioterapia (terapia neoadiuvante, concomitante, adiuvante) per ridurre il rischio di recidiva locale o di formazione di metastasi a distanza, oppure come terapia d'elezione per rallentare la progressione dei carcinomi già metastatici o localmente avanzati alla diagnosi. In alternativa o a completamento della riduzione di sintesi degli androgeni, tuttavia, si può impiegare una terapia anti-androgena, che blocca l'azione degli androgeni direttamente sulle cellule neoplastiche <sup>6</sup> <sup>7</sup> <sup>8</sup>.

Gli analoghi del GnRH, maggiormente utilizzati sono: leuprorelina, goserelina e triptorelina <sup>9</sup>. Nonostante le molte similitudini e la comune classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC - L02AE), essi presentano importanti differenze in termini di: forma farmaceutica, indicazioni terapeutiche, caratteristiche farmacocinetiche, modalità e frequenza di somministrazione, modalità di conservazione e preparazione prima della somministrazione e conseguente *compliance* del paziente al trattamento. I principali costi sostenuti dall'ospedale in caso di somministrazione per via sottocutanea o intramuscolare sono rappresentati, oltre che dal costo del farmaco, anche dai costi per la sua preparazione, somministrazione e monitoraggio, considerando che ogni trattamento farmacologico in ospedale richiede il lavoro di più figure professionali (medici, farmacisti, infermieri). Obiettivo dell'indagine è stato quello di valutare le conseguenze economiche associate ai diversi tempi e costi connessi alla preparazione, somministrazione e controllo dei diversi trattamenti.

## MATERIALI E METODI

Sono stati valutati il consumo di risorse e i costi connessi alla somministrazione di farmaci nel trattamento del carcinoma della prostata, dal punto di vista del SSN e secondo il costo marginale. La metodologia di analisi utilizzata è la "time and motion", mediante la valorizzazione dei costi derivati dalla ricostruzione analitica degli schemi di trattamento previsti per i diversi farmaci. Secondo questa modalità di analisi, viene calcolato il tempo medio delle varie fasi organizzative (dalla farmacia al paziente) implicate nella somministrazione delle diverse tipologie di trattamento tra gli analoghi del GnRH, evidenziando in termini quantitativi il consumo e di tempo ottenuto con l'impiego delle diverse formulazioni. L'analisi è stata condotta secondo l'approccio di cost-minimisation, in cui le strategie farmacologiche di confronto sono state considerate equivalenti sotto il profilo dell'efficacia clinica. <sup>10</sup> Le varie fasi del percorso ed i tempi ad esse associati, sono quindi state descritte ed in seguito validate presso l'Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio (Varese) – Unità Operativa di Oncologia Medica.

La metodologia di valorizzazione dei costi specifici è avvenuta seguendo questi tre criteri:

**1. Costo dell'impegno temporale delle diverse figure professionali.**

A tale proposito è stato impiegato il costo annuo medio per diverse figure professionali coinvolte con anzianità di servizio di 10-15 anni stimate dai dati di Contabilità Analitica (CO.AN.) della nostra azienda ospedaliera pubblica. Il valore annuo considerato comprende IRAP e oneri per l'anno 2008. Il costo per minuto per la figura medica è stato ottenuto suddividendo il costo di 108.000 euro per 44 settimane di lavoro a 36 ore per settimana che corrisponde a 1,136 euro al minuto. Per la figura infermieristica il costo per minuto di lavoro è stato ottenuto suddividendo il costo di 55.400 euro per 44 settimane di lavoro a 36 ore per settimana che corrisponde a 0,583 euro al minuto.

**2. Farmaci.**

Il prezzo utilizzato corrisponde al prezzo di cessione ospedaliera. Non sono stati considerati i costi di disinfezione, in quanto comuni a tutti i trattamenti, e di anestesia locale, dato lo scarso impatto sul costo finale.

**3. Periodicità di somministrazione**

E' stata presa in considerazione la periodicità mensile, 12 o 13 applicazioni annue, a seconda del farmaco.

Non sono stati considerati tra i costi indiretti quelli sostenuti dal paziente per il trasporto presso la struttura ospedaliera.

I risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi di sensibilità per confermare e validare il risultato del caso-base al fine di verificare se l'individuazione del percorso terapeutico, la sua tempistica e i relativi costi determinino una sovrastima o sottostima delle risorse utilizzate, dovute anche alla peculiarità della struttura in cui è stata effettuata la validazione.

## TIPOLOGIA DI TRATTAMENTI E LORO CARATTERISTICHE

Di seguito sono riportate e descritte brevemente le caratteristiche delle formulazioni mensili analizzate:

**ENANTONE (leuprolerina acetato) <sup>11</sup>**

- formulazione mensile a rilascio prolungato (Enantone 3,75 mg / 2ml) <sup>11</sup>

La tecnologia farmaceutica di Enantone si avvale dell'inclusione del principio attivo in microsfele di diametro ridotto (19 µm) biocompatibili e biodegradabili <sup>12 13 14 15</sup>.

La struttura delle microsfele di Enantone, permette il rilascio del principio attivo in modo costante nel tempo (cinetica lineare o di ordine 0) <sup>13</sup>, l'utilizzo di un ago di piccole dimensioni (23 Gauge = 0,57 mm) <sup>14 15</sup>, la somministrazione per via sottocutanea o intramuscolare e la preparazione della soluzione iniettabile che prevede la presenza di principio attivo ed eccipienti in un unico dispositivo.

**ELIGARD (leuprorelina acetato)**

- formulazione mensile a rilascio prolungato (Eligard 7,5 mg) <sup>16</sup>

La formulazione utilizza un sistema di cessione del principio attivo costituito da un gel polimerico (DL-lattico co-glicolide o PLGH) dissolto in un solvente biocompatibile di

N-metil-2-pirrolidone (NMP)<sup>17</sup>. La modalità di preparazione prevede che la soluzione iniettabile, da preparare immediatamente prima della somministrazione, provenga dalla ricostituzione estemporanea di principio attivo ed eccipienti, inizialmente presenti in due fiale distinte.<sup>16, 17</sup>

Eligard può essere somministrato solo per via sottocutanea.

La conservazione richiede il frigorifero e prima della somministrazione il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente.<sup>16</sup>

#### **ZOLADEX (goserelina acetato):**

- formulazione mensile a rilascio prolungato (Zoladex 3,6 mg);<sup>18</sup>

Si tratta di una formulazione a rilascio prolungato che utilizza un impianto solido a forma cilindrica.<sup>18</sup> Il prodotto può essere somministrato solo per via sottocutanea, utilizzando un ago di grosse dimensioni (16 Gauge = 1,29 mm).<sup>15</sup>

#### **DECAPEPTYL (triptorelina)**

- formulazione mensile a rilascio prolungato (Decapeptyl 3,75 mg / 2ml)<sup>19</sup>

Le microsfere di triptorelina sono di dimensioni medie pari a 50µm.<sup>14</sup> La preparazione della soluzione iniettabile di Decapeptyl richiede la solubilizzazione del principio attivo nel solvente, presenti in due fiale distinte con cambio di aghi (uno per prelevare il solvente e l'altro per iniettare il farmaco).<sup>20</sup>

#### **GONAPEPTYL (triptorelina acetato)**

- Formulazione mensile a rilascio prolungato (Gonapeptyl depot 3,75 mg )<sup>20</sup>.

Una siringa preriempita contiene 3,75 mg di triptorelina (sotto forma di acetato), da sospendere in 1 ml di solvente per sospensione contenente sodio

La sospensione ricostituita può essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea. La conservazione di Gonapeptyl richiede il frigorifero.<sup>20</sup>

## **RISULTATI**

### **Valutazione dei tempi**

Il tempo globale medio di somministrazione di Enantone è pari a 54 secondi vs. 111 secondi di Eligard, 60 secondi di Zoladex, 43 secondi di Decapeptyl e 130 secondi di Gonapeptyl. Se moltiplichiamo i tempi medi di preparazione e somministrazione, come elencato in **Tabella 1**, per il numero di somministrazioni annue dei diversi prodotti, le differenze sono maggiormente rilevanti. In particolare, in un anno il tempo globale medio di preparazione, somministrazione e controllo della formulazione con Enantone comporta 11 minuti vs. 22 minuti con Eligard, 13 minuti con Zoladex, 9 minuti con Decapeptyl e 28 minuti con Gonapeptyl. In media, Enantone e Decapeptyl presentano per un trattamento annuo un dimezzamento dei tempi medi di preparazione e somministrazione rispetto agli altri analoghi del GnRH.

### **Valutazione dei costi.**

Nella **Tabella 1** sono riportati i valori unitari utilizzati per il calcolo dei costi globali associati alle varie fasi del processo (cfr. paragrafo materiali e metodi per le fonti utilizzate), mentre nella **Tabella 2** si sintetizzano i risultati precedenti con l'aggiunta del prezzo ospedaliero degli analoghi del GnRH, considerando che dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) si richiede una periodicità mensile, 12 o 13 appli-

**Tabella 1 - Tempi e costi del personale sanitario per la preparazione e somministrazione degli analoghi del GnRH.**  
Fonte: elaborazione dati Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio (Va) e riassunti delle caratteristiche del prodotto.

descrizione	Leuporelina acetato		Eligard 7,5 mg		Goserelin		Triptorelina	
	tempo	descrizione	tempo	descrizione	tempo	descrizione	tempo	descrizione
1. levare cappuccio protettivo	3	1. mettere e togliere la confezione dal frigorifero	10	1. Far sdraiare il paziente in posizione comoda, con il tronco leggermente sollevato	10	1. prelevare il contenuto della fiala con la siringa	5	1. mettere e togliere la confezione dal frigorifero
2. togliere il cappuccio protettivo della siringa	3	2. porre il prodotto a temperatura ambiente prima dell'utilizzo (da 2-8°C a 25°C)	0	2. disinfectare la parete addominale a livello del sito di iniezione	5	2. trasferire il contenuto dalla fiala al flaconcino	5	2. rimuovere la capsula della siringa monouso
3. innestare l'ago nella sede	3	3. aprire la confezione e e svuotare il contenuto (2 sacchetti) su un piano	5	3. rimuovere la siringa dalla busta	3	3. agitare il flaconcino fino ad ottenere una soluzione omogenea	5	3. aprire la confezione senza rimuovere il raccordo
4. avviare a fondo lo stantuffo sulla siringa preimpilata fino a percepire la rotura del diaframma	10	4. una volta aperte le sacche della siringa A e della siringa B	6	4. controllare che almeno una parte dell'impianto sia visibile mediante l'osservazione controllata della siringa	3	4. prelevare il contenuto del flaconcino con la siringa	3	4. avvitare la siringa
5. iniettare il contenuto della siringa preimpilata nel flacone	5	5. togliere il tappo secondario	3	5. rimuovere l'asta di plastica di sicurezza	3	5. sostituire l'ago rosa della con quello verde nella confezione	5	5. rimozione raccordo
6. agitare qualche secondo fino a sospensione uniforme	5	6. togliere lo stantuffo più corto della siringa B	3	6. togliere il cappuccio salva ago	3	6. procedere all'iniezione IM profonda	20	6. avvitare strettamente la siringa contenente il solvente
7. aspirare la sospensione nella siringa preimpilata	5	7. fissare lo stantuffo più lungo al tappo siringa B	5	7. sollevare la plica cutanea e inserire l'ago fino a che l'involucro protettivo non viene a contatto con la cute	7	7. assicurarsi che il collegamento sia ben stretto	3	7. assicurarsi che il collegamento sia ben stretto
8. somministrare	20	8. rimuovere il cappuccio della siringa A e B	6	8. spingere lo stantuffo fino in fondo per attivare l'impianto	20	8. iniettare il liquido nella siringa con la polvere	5	8. iniettare il liquido nella siringa con la polvere
		9. fissare le siringhe insieme avvitandole una con l'altra	8	9. estrarre l'ago per permettere al meccanismo protettivo di continuare a scorrere	3	9. trasferire il liquido avanti e indietro nella prima siringa	5	9. trasferire il liquido avanti e indietro nella prima siringa
		10. miscelare la soluzione avanti e indietro tra le due siringhe per 60 volte	30	10. coprire l'ago	3	10. ripetere l'operazione circa 10 volte fino a sospensione omogenea	50	10. ripetere l'operazione circa 10 volte fino a sospensione omogenea
		11. trasferire il contenuto nella siringa B	5	11. eliminare la siringa in appositi contenitori (e per le altre siringhe??)		11. mescolare 10 volte	10	11. mescolare 10 volte
		12. separare le siringhe, mantenendo premuto a fondo lo stantuffo della siringa A	5			12. rimuovere il raccordo unitamente alla siringa vuota	3	12. rimuovere il raccordo unitamente alla siringa vuota
		13. fissare la canula sterile alla siringa B	5			13. montare la siringa con la sospensione pronta all'uso	3	13. montare la siringa con la sospensione pronta all'uso
		14. somministrare (somma di 5. disinfectare+ 7. sollevare cute e inserire l'ago + 8. iniettare)	20			14. somministrare	20	14. somministrare
<b>Tempo totale impiegato personale medico</b>	<b>54</b>	<b>Tempo totale impiegato personale medico</b>	<b>111</b>	<b>Tempo totale impiegato personale medico</b>	<b>60</b>	<b>Tempo totale impiegato personale medico</b>	<b>43</b>	<b>Tempo totale impiegato personale medico</b>
<b>somministrazione mensile: n. volte all'anno</b>	<b>no</b>		<b>si</b>		<b>si</b>		<b>si</b>	
ogni n. giorni	30		30		28		28	
n. volte all'anno	12		12		13		13	
(costo azienda/minuto) = 55400/36/60/44 euro= 0,583	0,583		0,583		0,583		0,583	
<b>costo infermieristico/anno</b>	<b>€ 6,30</b>		<b>€ 12,94</b>		<b>€ 7,58</b>		<b>€ 5,43</b>	
(costo azienda/minuto) = 108000/36/60/44 euro= 1,136	1,136		1,136		1,136		1,136	
<b>costo medico/anno</b>	<b>€ 12,27</b>		<b>€ 25,22</b>		<b>€ 14,77</b>		<b>€ 10,58</b>	
<b>Tot. Sec.</b>	<b>648,0</b>		<b>1332,0</b>		<b>780,0</b>		<b>559,0</b>	
<b>Tot. Min.</b>	<b>11</b>		<b>22</b>		<b>13</b>		<b>9</b>	

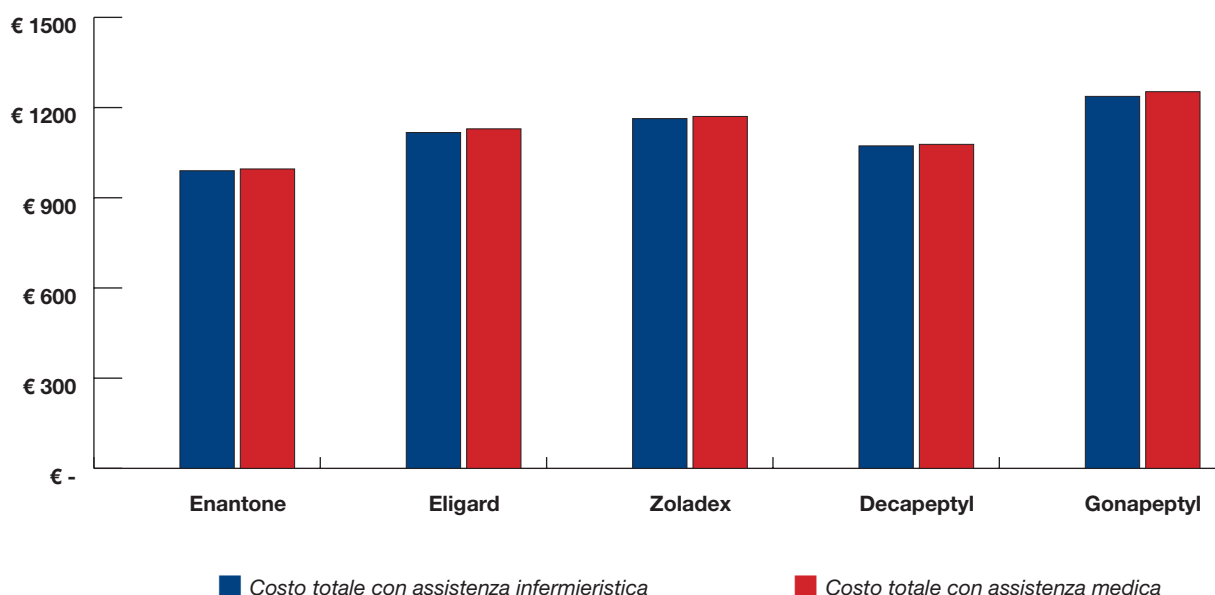
cazioni annue. Tale variabilità è dovuta al fatto che l'intervallo di somministrazione riportato sulle RCP dei diversi analoghi del GnRH varia da 28 giorni a un mese. Pertanto mentre il numero di somministrazioni all'anno nel caso di un intervallo mensile, è pari a 12, nel caso che l'intervallo da rispettare sia di 28 giorni, dividendo i 365 giorni dell'anno per 28, si ottengono 13 somministrazioni l'anno.

Nella **Tabella 2** sono riportati il costo annuo per Enantone pari a € 989,85 rispetto a € 1.116,94 di Eligard, € 1.163,33 di Zoladex, € 1.072,53 di Decapeptyl e € 1.237,22 di Gonapeptyl con sola assistenza infermieristica. Questo comporta una differenza dell'8% - 25% rispetto ad un trattamento con Enantone. Con la sola assistenza medica le

**Tabella 2** - Costi unitari associati alla preparazione e somministrazione di analoghi del GnRH

	Enantone	Eligard	Zoladex	Decapeptyl	Gonapeptyl
Numero annuale di somministrazioni	12	12	13	13	13
Dosi per somministrazione	3,75mg/2ml	7,5mg	3,6mg	3,75mg/2ml	3,75mg
Costo del farmaco	€ 983,55	€ 1.104,00	€ 1.155,75	€ 1.067,10	€ 1.220,80
Tempo (secondi) di somministrazione	54	111	60	43	130
Costo assistenza infermieristica	€ 6,30	€ 12,94	€ 7,58	€ 5,43	€ 16,42
Costo assistenza medica	€ 12,27	€ 25,22	€ 14,77	€ 10,58	€ 32,00
Costo totale di somministrazione con assistenza infermieristica	€ 989,85	€ 1.116,94	€ 1.163,33	€ 1.072,53	€ 1.237,22
Costo totale di somministrazione con assistenza medica se prevista	€ 995,82	€ 1.129,22	€ 1.170,52	€ 1.077,68	€ 1.252,80
diff. Vs. Enantone					
con assistenza infermieristica		€ 127,10	€ 173,48	€ 82,69	€ 247,37
con assistenza medica se prevista		€ 133,40	€ 174,70	€ 81,86	€ 256,98

**Figura 1** - Costo unitario annuo per paziente



---

differenze di costo rispetto ad un trattamento annuo con Enantone risulterebbero invece comprese tra l'8% e il 26% circa.

In considerazione della variabilità dei percorsi organizzativi all'interno delle diverse strutture ospedaliere, al fine di verificare la validità dei risultati e la consistenza dei risparmi ottenuti con la somministrazione di analoghi del GnRH, è stata condotta un'analisi di sensibilità aumentando o diminuendo del 10% rispetto al caso base, i tempi legati alle fasi di somministrazione. Applicando questa soglia di variabilità, non sono emerse modifiche rilevanti rispetto al caso base in **Tabella 2**.

## DISCUSSIONE

I dati presentati dimostrano che la somministrazione di Enantone comporta un minore dispendio in termini di risorse e quindi di costi in confronto agli altri analoghi del GnRH. In tale contesto Enantone può rappresentare l'opzione di scelta per il trattamento ormonale del paziente con carcinoma prostatico, in regime di day-hospital od ambulatoriale. Enantone, infatti, dispensando dalla necessità di una serie di interventi del personale medico e paramedico, consente un sensibile risparmio dei costi relativi al personale preposto a svolgere tali funzioni. La differenza di costo medio tra Enantone e gli altri analoghi del GnRH è compresa tra € 81 e € 256 con una media di circa € 160 l'anno per paziente, in funzione del farmaco utilizzato. Dal punto di vista economico, queste differenze comportano che per ogni 10 pazienti in più all'anno trattati con Enantone anziché con altri analoghi del GnRH, si riuscirebbero a liberare risorse pari a circa € 1.000, risparmio che permetterebbe di trattare un ulteriore paziente. Questa analisi si basa ovviamente sulla assunzione di sostanziale sovrapposibilità di efficacia clinica tra i prodotti.

Tutto ciò pone l'interrogativo legittimo, soprattutto nel contesto di organizzazioni sanitarie pubbliche, su quale sia l'utilità di conoscere e contenere il costo di lavoro di singole operazioni. Questo è particolarmente vero quando il costo del personale è prevalentemente un costo fisso per l'ospedale. In questo caso, l'adozione di Enantone consentirebbe di liberare risorse di lavoro. Questi risparmi potranno essere reali o potenziali, in funzione dell'uso alternativo che si farà dei tempi di lavoro liberati<sup>21</sup> anche a vantaggio della qualità del servizio erogato al paziente.

La facilità di preparazione, la modalità di conservazione e la somministrazione sottocutanea o intramuscolare di Enantone rendono possibile anche la agevole somministrazione domiciliare. Questo dato potrebbe essere interessante per una Azienda Ospedaliera nella eventualità di liberare delle risorse di lavoro.

L'analisi condotta non tiene conto dei costi intangibili, quali l'assenza di inconvenienti dovuti al rischio della preparazione e somministrazione, la possibilità di spreco del farmaco. Anche la facilità di uso di Enantone e la possibilità di somministrazione senza ausilio di personale sanitario con relativa riduzione delle spese e del disagio per il trasferimento del paziente, ed eventuali accompagnatori, non è stata contemplata. Si tratta comunque di aspetti che, nonostante di difficile quantificazione, potrebbero incidere sulla qualità della vita del paziente.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*. 1997 Jun;33(7):1075-107. Erratum in: *Eur J Cancer* 1997 Dec;33(14):2440.
- 2 Max W, Rice DP, Sung H-Y, et al. The economic burden of prostate cancer, California, 1998. *Cancer* 2002;94:2906-13.
- 3 M. Oderda, P. Mondino, A. Zitella, P. Gontero, A. Tizzani. Update sull'epidemiologia e i fattori di rischio del carcinoma di prostata. *Urologia / Vol. 75 no. 3, 2008 / pp. 143-148.*
- 4 Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. *Med Care* 1995;33:828-41.
- 5 Matchar DB, McCrory DC, Bennett CL. Treatment considerations for persons with metastatic prostate cancer: survival versus out-of-pocket costs. *Urology* 1997;49:218-24.
- 6 Tangen C, Crawford ED, James Faulkner J. Ten-year survival in patients with metastatic (M+) prostate cancer (CaP) analysis of Southwest Oncology group (SWOG) 8894. *ASCO 2002. Abstract 749.*
- 7 Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79\_235.
- 8 Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51:389.
- 9 Mariani AJ, Glover M, Arita S. Medical versus surgical androgen suppression therapy for prostate cancer: a 10-year longitudinal cost study. *J Urol* 2001;165:104-7.
- 10 Drummond M.F., Sculpher M., Torrance G.W, O'Brien B., Stoddard G.L., (2005), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press, third edition.
- 11 Enantone 3,75 mg– Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- 12 Ogawa Y . Monthly microcapsule-depot form of LHRH agonist, leuprorelin acetate (Enantone Depot): formulation and pharmacokinetics in animals. *Eur J Hosp. Pharm* 1992; 2:120-127.
- 13 Plosker GL, Brogden RN. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 930-967.
- 14 Kamei S, Inuma Y , Y uase Y , et al. LHRH agonist depot formulations. Comparative studies of Decapeptyl with Enantone. *Eur Hosp Pharm* 1995; 1: 113-120.
- 15 L.M. Gommersal, D. Hayne, J.S. Shergill, M. Arya, DMA Wallace, Luteinising hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer *Expert Opin Pharmacother.* (2002)) 3 (12): 1685-1692.
- 16 Eligard 7,5 mg Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.
- 17 Eligard: O. Sartor, leuprolide acetato in a novel release-system, *Urology* 61.
- 18 Zoladex 3,6 mg, Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.
- 20 Decapeptyl 3,75 mg / 2 ml Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (luglio 2009).
- 20 Gonapeptyl depot 3.75 mg – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (marzo 2003).
- 21 Bondonio P, Eandi M. Tempi e costi di lavoro associati al trattamento farmacologico: analisi di alcune opportunità di risparmio. *Farmeconomia*. Vol. 2 n° 3, 1995.