



Legemiddelanmeldelse:

FIRMAGON (degarelix) – til behandling av fremskreden, hormonavhengig prostatakreft

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Firmagon (degarelix) er en ny gonadotropinfrisettende (GnRH)-*antagonist* (blokker) til behandling av fremskreden, hormonavhengig prostatakreft.

Degarelix blokkerer reseptorene for GnRH slik at frigjøringen av luteiniserende hormon (LH) og follikestimulerende hormon (FSH) i hjernevedhenget (hypofysen) hemmes, slik at testosteronproduksjonen i testiklene stopper opp og tumorveksten derfor avtar.

Vanligvis behandles fremskreden prostatakreft med GnRH-*agonister* (stimulatorer). Vedvarende tilførsel vil hemme hypofysens egenproduksjon av gonadotropiner (LH og FSH) slik at testosteronproduksjonen går ned. Imidlertid vil en agonist stimulere GnRH-frigjøringen før den blir blokkert, og dermed vil økt LH føre til at også testosteronnivået øker initialt. Dette vil kunne gi forverring av symptomer fra skjelettmetastaser og urinveisobstruksjon. I startfasen av behandling med GnRH-*agonister* er det derfor vanlig å gi tillegg av medisiner som blokkerer testosteronreseptorene (antiandrogener). Pasienter som behandles med degarelix, trenger derimot ikke tillegg av antiandrogener.

Resultater fra ett års observasjon i hovedstudien har vist at degarelix ikke er dårligere enn sammenligningspreparatet leuprorelin (= GnRH-agonist) til å senke testosteronnivået hos menn med prostatakreft. Mens leuprorelin ga en initial økning i testosteronnivået, ga degarelix testosteronsenkning til under kastrasjonsnivå fra dag 3. Fra dag 28 var det ingen vesentlig forskjell på de to behandlingene. Hvilken betydning raskere testosteronsenkning har for pasientene eller kreftutviklingen, ble ikke undersøkt. Kun et fåtall av pasientene i leuprorelingruppen (11 %) ble behandlet med et antiandrogen i startfasen. Prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå, som er et mål for sykdomsaktivitet, var lavere i degarelix- enn i leuprorelingruppen den første behandlingsmåneden. Hos dem i leuprorelingruppen som fikk tillegg av antiandrogen i startfasen, fant man imidlertid ingen forskjell i PSA-nivå i forhold til degarelixgruppen. Studien undersøkte ikke eventuell reduksjon i tumormasse eller forlenget overlevelse.

Degarelix (gitt under huden) førte – særlig ved første injeksjon – til betydelig mer lokale reaksjoner på injeksjonsstedet enn leuprorelin (gitt i muskulaturen), hovedsakelig i form av smerte, erytem og hevelse. Mindre enn 1 % av pasientene avbrøt behandlingen pga dette. Degarelix ga også forbigående frysninger, feber eller influensalignende symptomer. Andre bivirkninger som var hyppigere med degarelix var vektøkning, svimmelhet, hodepine, kvalme og søvnløshet. På den annen side var leddsmerter, urinretensjon og venetrombose hyppigere med leuprorelin.

Behandlingen kan føre til funksjonsforstyrrelser i leveren hos enkelte pasienter, og regelmessige kontroller anbefales derfor hos dem med kjent eller mistenkt leversykdom. I likhet med GnRH-agonister kan degarelix forstyrre hjerterytmen, slik at samtidig behandling med hjertemedisiner som forlenger QT-tiden (klasse I og II antiarrhythmika) bør unngås.

Det kan forventes at langvarig testosteron-suppresjon hos menn vil ha negativ virkning på bentettheten, men dette er ikke undersøkt i studiene med degarelix. Myndighetene har satt som vilkår for godkjenningen av Firmagon at sikkerhetsdata ved langtidsbruk fremskaffes.

Nye og uventede bivirkninger, bivirkninger med varige alvorlige følger, samt dødelige og livstruende bivirkninger skal alltid meldes til RELIS.

Godkjent indikasjon (1):

Firmagon er en gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist for behandling av voksne, mannlige pasienter med avansert, hormonavhengig prostatakreft.

Dosering:

Startdosen er 240 mg subkutant gitt som to injeksjoner à 120 mg. Første vedlikeholdsdose (80 mg s.c.) skal gis etter én måned. Terapeutisk effekt bør monitoreres ved hjelp av kliniske parametre og serumkonsentrasjon av prostataspesifikt antigen (PSA). Dersom klinisk respons er suboptimal, må det kontrolleres at testosteron er suppressert ($\leq 0,5$ ng/ml). Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre eller ved mild til moderat nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon. For videre detaljer henvises til preparatomtalen (1, 2).

Klinisk effekt

Optimal start- og vedlikeholdsdose ble definert i 8 fase II studier hos pasienter med prostatakreft: 240 mg (40 mg/ml) hadde mest effektiv respons etter minst 28 dager, mens 80 mg (20 mg/ml) eller 160 mg (40 mg/ml) månedlig var mest aktuelle som vedlikeholdsdoser.

I den 1-årige, åpne, aktiv kontrollerte, *hovedstudien CS 21* ble derfor pasientene randomisert til tre armer: 1) degarelix 240 mg (40 mg/ml) s.c. initialt, etterfulgt av 80 mg (20 mg/ml) månedlig (= degarelix 240/80); 2) degarelix 240 mg (40 mg/ml) s.c. initialt, etterfulgt av 160 mg (40 mg/ml) månedlig (= degarelix 240/160); 3) leuprorelin (GnRH agonist) 7,5 mg i.m. både initialt og deretter månedlig. 23 av 201 (11 %) av de leuprorelinbehandlede pasientene fikk antiandrogener etter første dose.

Inklusjonskriterier: histologisk verifisert adenokarsinom (alle stadier) med behov for androgenablasjon, inkludert dem med stigende PSA etter "kurativ" prostatektomi eller radioterapi; serumtestosteron $> 1,5$ ng/ml; PSA ≥ 2 ng/ml; ECOG ≤ 2 ; antatt levelader > 12 måneder. *Eksklusjonskriterier:* tidligere eller nåværende hormonbehandling (unntatt neoadjuvant hormonterapi i 6 måneder (md.) og avsluttet minst 6 md. før inklusjon); bruk av 5- α -reduktasehemmere; kandidat for kurativ terapi; bruk av medisiner som øker QT-intervallet; astma eller allergi i anamnesen. **Primært endepunkt** var oppnåelse av testosteronnivå $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til og med dag 364. Det ble testet om degarelix var statistisk signifikant dårligere enn leuprorelin eller ikke (*non-inferiority design*).

Totalt 620 pasienter ble randomisert til én av de tre behandlingsgruppene. Av disse gjennomførte 504 (81 %) hele studien. Hyppigste årsak for å avslutte behandlingen var bivirkninger (8 % med degarelix og 6 % med leuprorelin). Atten pasienter døde under behandlingen (9 med hvert av virkestoffene, dvs 2 % med degarelix og 4 % med leuprorelin). Degarelix ga en vedvarende suppressjon av testosteronproduksjonen, og var *non-inferior* til leuprorelin (tabell 1).

Tabell 1: Kumulativ sannsynlighet for testosteronsuppresjon $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364 ("Per protokoll-analyse"; n=571):

Dosegruppe	Degarelix		Leuprorelin
	240/80 mg (n = 200)	240/160 mg (n = 189)	7,5 mg (n = 195)
Antall pasienter (%)	195 (97,2 %)	188 (99,4 %)	188 (96,3 %)
95 % KI	93,3 %– 98,8 %	95,6 %– 99,9 %	92,4 %– 98,2 %

"Intention-to-treat analyse" (n= 595) ga tilsvarende resultater: 97,2 % vs 98,3 % vs 96,4 % for de tre pasientgruppene.

Sekundære parametere

Testosteronøkning ≥ 15 % over basisverdien i løpet av 2 første uker etter behandlingsstart ble observert hos 161 pasienter behandlet med leuprorelin (80,1 %) vs 0 med degarelixbehandling. Blant dem som samtidig fikk antiandrogenbehandling i leuprorelingruppen var denne andelen noe lavere (72,7 %).

Andel pasienter med testosteron $< 0,5$ ng/ml på dag 3: 95,8 % av pasientene i degarelixgruppen vs ingen med leuprorelin (som i gjennomsnitt hadde 65 % økning i testosteronnivået).

Serumtestosteron over tid: På dag 3 var median testosteronverdi 0,24 ng/ml med degarelix 240/80 mg og 0,26 ng/ml med 240/160 mg, og forble siden suppressert. Behandling med leuprorelin resulterte i økning til 6,3 ng/ml på dag 3, før den sank til suppressert nivå på dag 28.

Reduksjon i PSA (fra basis til dag 14 og 28): På dag 14 var PSA redusert med 64,3 % med degarelix vs 17,9 % med leuprorelin; tilsvarende andeler etter 28 dager var 83,6 % vs 66,7 % (begge forskjeller $p < 0,0001$). Leuprorelinpasienter som i tillegg fikk antiandrogener hadde PSA-reduksjon med 61,7 % respektive 89,1 % på de to tidspunktene.

Tid til effekttap på PSA (antall dager til ≥ 50 % økning fra nadir og ≥ 5 ng/ml, målt med minst 2 ukers mellomrom): Andelen pasienter med slik terapivikt var 13 % både med degarelix 240/160 mg og leuprorelin vs 8 % med degarelix 240/80 mg. Sannsynligheten for å fullføre studien (dag 364) uten effekttap på PSA var størst med degarelix 240/80 mg (91,1 %) mot 85,8 % med degarelix 240/160 mg og 85,9 % med leuprorelin.

PSA over tid: Samlet for begge degarelixgruppene sank PSA tilnærmet lineært fra median startverdi på 19,9 til 0,5-0,7 ng/ml på dag 364. Hos leuprorelinbehandlede hadde PSA først et platå på median 17,0-17,6 ng/ml den første uken, og sank deretter tilnærmet lineært til median 0,4 ng/ml på dag 364.

Forløp av serum LH og FSH: LH fulgte samme mønster som serumtestosteron, dvs reduksjon med ca. 88 % til under 0,7 IU/L på dag 1 hos pasientene behandlet med degarelix, med vedvarende suppresjon til dag 364. Leuprorelin førte til initial 400 % LH-økning (til median 31 IU/L), deretter raskt fall innen 4 uker og vedvarende suppresjon fra dag 56. Med begge doser degarelix sank også FSH umiddelbart med > 80 % (til $< 1,5$ IU/L) innen dag 7 og ble værende på dette nivå til dag 364. FSH økte med 146 % etter første dose leuprorelin (til 22,5 IU/L), deretter fall til minimum 2 IU/L etter 2 uker, derpå økning til et platå på ca. 4,4 IU/L.

Livskvalitet ble målt med instrumentene SF-12-v2 og EORTC QLQ-C30 på forskjellige tidspunkter gjennom hele studien, og viste ingen endringer for noen av gruppene. Antall hetetokter var på tilsvarende nivå for alle tre gruppene gjennom hele studien (ca. 1 per dag).

Valg av dose

Ettersom degarelixgruppene "240/80 mg" og "240/160 mg" ga tilsvarende klinisk effekt, ble det bare søkt om godkjenning av degarelix 80 mg som vedlikeholdsdose.

Sikkerhet og bivirkninger

Totalt 1836 pasienter med prostatakarsinom og 138 friske forsøkspersoner er blitt behandlet med degarelix; av disse hadde 1148 brukt preparatet i lenger enn 1 år. Tilstrekkelige sikkerhetsdata ved bruk utover 1 år mangler. Sikkerhetsdata mht. antistoffdannelse, lever- og hjertepåvirkning, insulin- og glukosepåvirkning, samt nedsatt bentetthet og risiko for brudd, undersøkes nå i en 5-års studie.

I hovedstudien hadde tilsvarende andeler pasienter behandlet med degarelix (81 %) og leuprorelin (78 %) uønskede hendelser ("adverse events"). Den mest fremtredende bivirkningen med degarelix var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, hevelse, erytem etc) hos 47 % av pasientene vs 18 % med leuprorelin ($p < 0,001$). NB: degarelix ble gitt s.c. og leuprorelin i.m.

Insidensen av "flushing" (hetetokter) var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene (26 % vs 21 %), men mønsteret var ulikt: med degarelix hadde 15 % flushing første måned og deretter avtagende til 1 % etter 1 år, mens leuprorelin forårsaket flushing hos 8 % første måned, økende til 12 % neste måned og deretter synkende til 2 % etter 1 år.

Forlengelse av QTc i EKG ved testosteronsuppresjon: Både i degarelix- og leuprorelingruppen ble det observert slik forlengelse til > 450 msec hos ca 20 % av pasientene og til > 480 msec hos 3 %. Forlengelse > 500 msec ble observert hos 0,8 % av degarelix- og 2 % med leuprorelinpasientene. Det foreligger ingen data hos pasienter som i utgangspunktet hadde QTc > 450 msec eller hos pasienter som samtidig brukte andre medisiner som kan forlenge QT-tiden.

Immunologiske reaksjoner (utslett, generell kløe) ble observert hos < 1 % av pasientene i alle tre behandlingsgrupper i hovedstudien. Antistoff mot degarelix kunne påvises hos 10 % av

pasientene etter 1 års behandling. Færre pasienter behandlet med degarelix (17 %) enn med leuprorelin (26 %) hadde plager fra muskler/hud/bindevev ($0,001 < p < 0,01$).

For ytterligere detaljer henvises til preparatomtalen (1, 2) og offentlig utredningsrapport (3).

Farmakodynamikk og farmakokinetikk

Degarelix er et syntetisk, lineært decapeptid som blokkerer reseptorene for GnRH (gonadotropin releasing hormone) i hypofysen. Frigjøringen av gonadotropinene LH (luteiniserende hormon) og FSH (follikkelstimulerende hormon) hemmes, og sekundært senkes produksjonen av testosteron i testiklene.

Etter s.c. injeksjon dannes en gel lokalt, hvorfra degarelix frigjøres i to faser, først raskt og deretter langsomt. C_{max} , T_{max} og AUC er avhengig av både dose, antall injeksjoner og konsentrasjon av oppløsningen. Halveringstiden er 43 dager etter startdosen og 28 dager etter vedlikeholdsdosen.

Metabolismen skjer i leveren via vanlig peptidnedbryting; 70-80 % utskilles via galle/feces og 20-30 % uforandret i urinen. Degarelix er ikke substrat for CYP450-enzymene og har heller ingen inhibitorisk virkning på disse, men kan muligens øke aktiviteten av CYP2C9. Det er ingen kjent gjensidig påvirkning med hensyn til andre medisiner. Se preparatomtalen for detaljer (1).

Legemiddelfakta

ATC-kode: L02B X02

Virkestoff: degarelix

Legemiddelform og styrker: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning; 80 og 120 mg

Legemiddelfirma: Ferring Legemidler AS

Pris: Hetteglass 120 mg x 2 kr 2578,20, hetteglass 80 mg x 1 kr 1438,90

Sammenligning av pris (kroner) mellom degarelix og registrerte gonadotropinfrigjørende hormonanaloger i Norge ved 6 md. behandling

Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Dosering	Pris per dose	Pris for 6 md. vedlikeholdsbehandling
*Degarelix	pulv./væske	80 mg	Hver måned	1438,90	8 633,40
Leuprorelin	pulv./væske	45 mg	Hver 6. måned	6350,40	6 350,40
Goserelin	implantat	10,8 mg	Hver 3. måned	3691,40	7 382,80
Buserelin	implantat	6,3 mg	Hver 2. måned	2873,40	8 620,20
Tripotorelin	pulv./væske	11,5 mg	Hver 3. måned	3767,40	7 534,80

* Første 6 mdr blir Degarelix noe dyrere pga høyere startdose, men mye av dette oppveies grunnet nødvendig anti-androgen-behandling ved bruk av de andre legemidlene.

For refusjon, samt priser på andre pakningsstørrelser, se [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#).

Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

Litteratur

1. Søk i for preparatomtale (SPC) for Firmagon
2. [Preparatomtale \(SPC, Summary of Product Characteristics\) for Firmagon på engelsk](#)
3. Offentlig utredningsrapport ([European Public Assessment Report, EPAR](#)) for Firmagon, med [Scientific discussion](#), 2009
4. [Offentlig sammendrag for allmennheten på engelsk](#)

Kontaktperson:

Even.Sundal@legemiddelverket.no, spes. indremedisin
Seniorrådgiver/Avd. legemiddelinformasjon