

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
14 mei 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2931109

Datum
3 augustus 2009

Ons kenmerk
PAK/29077855

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/19: degarelix (Firmagon®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 14 mei heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot degarelix (Firmagon®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/19 dat als bijlage is toegevoegd.

Degarelix (Firmagon®) is geregistreerd voor hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom in een vergevorderd stadium. Het product is beschikbaar in de vorm van poeder voor het bereiden van een injectievloeistof. De actieve stof is in dit poeder verwerkt als acetaat, in doseringen van 80 en 120 mg.

Bij de behandeling van prostaatscarcinoom is degarelix therapeutisch gelijkwaardig aan de GnRH-agonisten.

Degarelix kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met GnRH-agonisten, zoals bijvoorbeeld leuproreline.

Degarelix kan dus worden toegevoegd aan het bestaande cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. De standaarddosering van degarelix is 80 mg.

Wij wijzen u er op dat voor de aanspraak op GnRH-agonisten nadere voorwaarden van kracht zijn (zie Farmaceutisch Kompas, pag 1195, nr. 32). Het CVZ adviseert u om die nadere voorwaarden ook van toepassing te verklaren op degarelix.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/19

degarelix (Firmagon®)

Vastgesteld door de CFH op 27 juli 2009

| | |
|------------------------------|---|
| <i>Uitgave</i> | College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl |
| <i>Volgnummer</i> | 29050104 |
| <i>Afdeling</i> | Pakket |
| <i>Auteur</i> | mevr. J.E. de Boer |
| <i>Doorkiesnummer</i> | Tel. (020) 797 8523 |
| <i>Bestellingen</i> | CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl). |

1. Inleiding

In de brief van 14 mei 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over degarelix (Firmagon®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. degarelix (Firmagon®)

Samenstelling

Degarelix (als acetaat). Poeder voor injectievloeistof 80 mg, 120 mg.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor degarelix te plaatsen op bijlage 1A van het GVS in de cluster 0L02AE waarin zijn opgenomen GnRH-agonisten. In de cluster zijn opgenomen: gosereline, triptoreline, leuproreline, busereline, triptoreline.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. In dit geval wordt de onderlinge vervangbaarheid beoordeeld met de GnRH-agonisten. Deze vormen in Nederland de meest gebruikte hormonale behandeling bij de indicatie vergevorderd prostaatcarcinoom.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Degarelix is geregistreerd voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.

De belangrijkste toepassing voor de GnRH-agonisten is eveneens het hormoongevoelige prostaatcarcinoom in een vergevorderd stadium.

Minder relevant voor een beoordeling op gelijksoortigheid van het indicatiegebied zijn de overige indicaties waarbij de GnRH-agonisten worden gebruikt: Voor gosereline, triptoline en leuproreline betreft de registratie tevens hormonale behandeling van endometriose (ged. max. 6 maanden). Gosereline en triptoreline zijn daarnaast geregistreerd voor preoperatieve behandeling van myomen. Triptoreline en leuproreline zijn tevens geregistreerd voor de

behandeling van pubertas praecox.
De registratie van gosereline betreft tevens adjuvante hormoontherapie bij bestraling van lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom (stadium T3-T4 volgens TNM-classificatie of stadium C volgens de American Urological Association), pre-operatief slinken van het endometrium en behandeling van receptorpositief gemetastaseerd mammacarcinoom bij pre- en perimenopauzale vrouwen in combinatie met tamoxifen, bij wie ovariëctomie niet geschikt wordt geacht.

Conclusie:

Het indicatiegebied van degarelix en de GnRH-agonisten is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

De toedieningsweg van zowel degarelix als de GnRH-agonisten is parenteraal.

Conclusie:

De toedieningsweg van degarelix en de GnRH-agonisten is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Gezien het feit dat prostaatacarcinoom voornamelijk bij volwassen mannen voorkomt is de leeftijdscategorie waarvoor degarelix en GnRH-agonisten bestemd zijn gelijk.

Conclusie:

De leeftijdscategorie waarvoor degarelix en GnRH-agonisten bestemd zijn is gelijk.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Ten aanzien van de onderdrukking van de testosteronspiegel is de GnRH antagonist degarelix in een onderzoek niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. Omdat er geen aanwijzingen zijn dat GnRH agonisten onderling verschillen in effectiviteit kan worden geconcludeerd dat deze non-inferioriteit ook ten opzichte van de overige GnRH agonisten geldt. Voor degarelix ontbreken, in tegenstelling tot de GnRH agonisten, gegevens over het effect op de overleving. Zowel bij degarelix als de GnRH-agonisten is de aard van de meest voorkomende bijwerkingen met elkaar vergelijkbaar en het gevolg van hormonale veranderingen. Bij degarelix treden bij de aanvangsdosis zeer vaak reacties op de injectieplaats op (40%) aangezien het injecteerbare volume dan groot is. Deze reacties leiden zelden tot staken van de behandeling (<1%). De ervaring is beperkt met het gebruik van degarelix, een goed oordeel over het mogelijk optreden van bijwerkingen op langere termijn en bij grote groepen patiënten is in dit stadium nog niet te geven.

De toepasbaarheid van degarelix en GnRH-agonisten bij de indicatie vergevorderd prostaatacarcinoom komt met elkaar overeen. Bij gebruik van degarelix treedt geen testosteronpiek op bij de start van de therapie, waardoor gecombineerd gebruik met een anti-androgeen in het begin van de behandeling niet nodig is.

Conclusie:

Er is geen verschil in klinisch relevante eigenschappen tussen

degarelix en GnRH-agonisten.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Degarelix en GnRH-agonisten zijn onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld. De initiële dosis is 240 mg subcutaan, gevolgd door een maandelijkse onderhoudsdosering van 80 mg subcutaan. De standaarddosering wordt gelijkgesteld aan de onderhoudsdosering en is 80 mg per maand.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Degarelix kan worden geplaatst op bijlage 1A in een cluster met de GnRH-agonisten. (cluster OL02AEADI)

2.a.7. Literatuur

- Farmacotherapeutisch rapport: degarelix.
- Klotz L, Boccon-Gibbin L et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU International* 2008; 102:1531-1538.
- Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ et al. Degarelix: A novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker- Results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *European Urology* 2008;54:805-815.

3. Conclusie

Degarelix kan worden geplaatst op bijlage 1A van het Geneesmiddelen vergoedingssysteem in het cluster met GnRH-agonisten (cluster OL02AEADI) met een standaarddosering van 80 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport degarelix (Firmagon®) bij de indicatie prostaatacarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel degarelix (Firmagon®) poeder voor injectievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de GnRH-agonisten. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid/effectiviteit Ten aanzien van de onderdrukking van de testosteronspiegel is de GnRH antagonist degarelix in een onderzoek niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. Omdat er geen aanwijzingen zijn dat GnRH agonisten onderling verschillen in effectiviteit kan worden geconcludeerd dat deze non-inferioriteit ook ten opzichte van de overige GnRH agonisten geldt. Voor degarelix ontbreken, in tegenstelling tot de GnRH agonisten, gegevens over het effect op de overleving.

Bijwerkingen Zowel bij degarelix als de GnRH-agonisten is de aard van de meest voorkomende bijwerkingen met elkaar vergelijkbaar en het gevolg van hormonale veranderingen. Bij degarelix treden bij de aanvangsdosis zeer vaak reacties op de injectieplaats op (40%), bij de onderhoudsdoseringen treden deze op in een frequentie van 4%. Deze reacties leiden zelden tot staken van de behandeling (<1%). De ervaring met degarelix is beperkt, waardoor een goed oordeel over het optreden van bijwerkingen op de langere termijn niet mogelijk is.

Ervaring De ervaring met degarelix is beperkter dan met GnRH-agonisten waarmee de ervaring ruim is.

Toepasbaarheid De toepasbaarheid van degarelix en GnRH-agonisten bij de indicatie vergevorderd prostaatacarcinoom komt met elkaar overeen. Bij gebruik van degarelix treedt geen testosteronpiek op bij de start van de therapie, waardoor gecombineerd gebruik met een anti-androgeen in het begin van de behandeling niet nodig is.

Gebruiksgemak Het gebruiksgemak van degarelix en de GnRH-agonisten komt met elkaar overeen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van prostaatacarcinoom is degarelix therapeutisch gelijkwaardig aan de GnRH-agonisten.

2. Inleiding

| | |
|---------------------------------|---|
| Geneesmiddel | Degarelix |
| Samenstelling | Degarelix (als acetaat). Poeder voor injectievloeistof 80mg, 120 mg. |
| Geregistreerde indicatie | Hormoonafhankelijk prostaatacarcinoom in een vergevorderd stadium. |
| Dosering | Aanvangsdosis: 240 mg (twee s.c. injecties van elk 120 mg), na 1 maand gevolgd door een onderhoudsdosis van 80 mg per maand. |
| Werkingsmechanisme | Selectieve gonadotrofine releasing hormonen (GnRH)-antagonist die zich competitief en reversibel aan de GnRH-receptoren in de hypofyse bindt. Hierdoor nemen de gonadotrofines, luteïniserende hormonen (LH) en follikel stimulerende hormonen snel af waardoor de testosteronafgifte door de teelballen afneemt. |

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Epidemiologie: De incidentie van prostaatkarcinoom in Nederland is ongeveer 95 op de 100.000 mannen per jaar. Jaarlijks wordt bij meer dan 7900 nieuwe patiënten prostaatkarcinoom gediagnosticeerd.

Diagnose: Bepalen van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed heeft een belangrijke rol bij de diagnose. Voor het stellen van de diagnose prostaatkarcinoom wordt een biopsie verricht. De maligniteit van het weefsel wordt histologisch uitgedrukt in de gleasonscore (schaal van 2-10, in toenemende ernst). Prostaatkarcinoom wordt in stadia ingedeeld volgens de TNM-classificatie. Bij diagnose is meer dan 80% van de gevallen hormoongevoelig. Wanneer de tumor zich buiten de capsule van de prostaat heeft uitgebreid spreekt men van lokaal uitgebreid of (ver)gevoerd prostaatkarcinoom. Bij uitbreiding in lymfeklieren of andere organen spreekt men van gemetastaseerd prostaatkarcinoom.

Behandeling: De behandeling van prostaatkarcinoom is afhankelijk van het stadium en de gradering, maar ook van de levensverwachting en eventuele comorbiditeit. Vaak zijn meerdere opties mogelijk. Bij lokaal uitgebreid prostaatkarcinoom wordt (neo)adjuvante hormonale therapie vooral gegeven bij patiënten met een gleasonscore van 7-10. Bij gemetastaseerd prostaatkarcinoom is hormonale therapie de eerste keuze. De hormonale therapie bestaat uit androgeendeprivatie en vindt bij voorkeur plaats met bilaterale orchidectomie, toepassing van een GnRH-agonist of van een parenteraal oestrogeen. Orchidectomie is een effectieve interventie en geeft een snelle daling van de testosteronspiegel. Deze niet-reversibele ingreep wordt zelden toegepast. Bij circa 95% van de patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom bestaat de hormonale behandeling uit GnRH-agonisten al dan niet gecombineerd met een anti-androgeen.⁸⁾

Na ongeveer 24 maanden hormoondeprivatietherapie verdwijnt de hormoongevoeligheid. Dit wordt verklaard door de onderdrukking van androgeenafhankelijke differentiatie van stamcellen waardoor de tumorgroei na verloop van tijd slechts onderhouden wordt door proliferatie van androgeenonafhankelijke stamcellen. In de praktijk wordt tijdens androgeendeprivatietherapie door middel van regelmatige PSA bepalingen vastgesteld of een tumor (nog) hormoongevoelig is.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de indicatie vergevoerd hormoongevoelig prostaatkarcinoom is de standaardbehandeling een depotpreparaat van een GnRH-agonist. Voor het bepalen van de therapeutische waarde dient degarelix vergeleken te worden met de GnRH agonisten die worden toegepast bij vergevoerd prostaatkarcinoom. In Nederland wordt de GnRH agonist gosereline het meest voorgeschreven, daarnaast zijn de Gn-RH analoga triptoreline, leuproreline en busereline geregistreerd voor prostaatkarcinoom.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 18 mei 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "degarelix" gelimiteerd met [human] AND [clinical trial] OR [RCT]. Dit heeft geen aanvullende informatie opgeleverd.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van degarelix is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/ effectiviteit

De werkzaamheid kan worden beoordeeld op de daling van testosteron in het serum, alsmede een vermindering van prostaatspecifiek antigeen (PSA). Testosterondaling is een surrogaatparameter welke representatief is voor geneesmiddelactiviteit.

De (mediane) tijd tot progressie (TTP) en de (mediane) progressievrije overleving (PFS) worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) overleving (OS) is hiervoor de definitieve maat.

Fase 3 onderzoek (Klotz et al)

Het belangrijkste onderzoek waar de werkzaamheid en effectiviteit van degarelix wordt beschreven is een open, multicenter, gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek gedurende 1 jaar³⁾. Dit betreft een non-inferiority studie waar degarelix is vergeleken met leuproreline.

Opzet In totaal zijn 620 patiënten gerandomiseerd, waarvan uiteindelijk 610 patiënten met alle stadia van prostaatadenocarcinoom (o.a. 29% met vergevorderd en 20% met gemetastaseerd prostaatcarcinoom) werden behandeld.

De gemiddelde leeftijd was 72 jaar, de mediane testosteronconcentratie was 3,93 ng/ml, het mediane PSA niveau 19,0 ng/ml.

Er zijn 3 doseringsschema's onderzocht. Twee groepen kregen 240 mg degarelix als startdosis gevolgd door maandelijkse onderhoudsdoseringen van 80 mg of 160 mg (s.c.). Een derde groep kreeg leuproreline 7,5 mg (i.m.) per maand toegediend, waarvan 11% in combinatie met bicalutamide om een testosteronpiek in het begin van de behandeling te voorkomen.

Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als onderdrukking van de testosteronconcentratie tot = 0,5 ng/ml (castratieniveau) bij maandelijkse metingen van dag 28 tot dag 374.

Resultaten Dit eindpunt werd bereikt bij resp. 97,2% (degarelix 240/80 mg), 98,3% (degarelix 240/160 mg) en 96,4% (leuproreline) van de patiënten (zie tabel 1).

Dit eindpunt werd al bereikt na 3 dagen door resp. 96,1% en 95,5% in de degarelix 240/80 mg en 240/160 mg groep en door 0% in de leuprorelinegroep.

Tabel 1. Testosteron respons in ITT populatie (cumulatieve kans op testosteronspiegels = 0,5 ng/ml tussen t 28 en 364)

| | n | N responders | % (95%CI) |
|----------------------|-----|--------------|------------------|
| Degarelix 240/80 mg | 207 | 202 | 97,2 (93,5-98,8) |
| Degarelix 240/160 mg | 202 | 199 | 98,3 (94,8-99,4) |
| Leuproreline 7,5 mg | 201 | 194 | 96,4 (92,5-98,2) |

Discussie:

Gegevens over de effectiviteit gemeten in eindpunten zoals overleving ontbreken. Als primair eindpunt is gekozen voor de testosteronspiegel, dit is een surrogaatparameter.

Degarelix is alleen vergeleken met leuproreline. Ten opzichte van de meest gebruikte GnRH agonist in Nederland het gosereline, kunnen geen conclusies worden getrokken op basis van direct vergelijkende studies. In een meta-analyse⁵⁾ is echter vastgesteld dat er geen aanwijzingen zijn dat GnRH agonisten onderling verschillen in effectiviteit (overleving); daarnaast is de effectiviteit van de GnRH agonisten vergelijkbaar met orchidectomie. In de CBO richtlijn voor behandeling van prostaatcarcinoom wordt ook geen voorkeur uitgesproken voor een van de GnRH agonisten op basis van een verschil in werkzaamheid/effectiviteit. Op grond hiervan kan afgeleid worden dat de aangetoonde non-inferioriteit van degarelix ten opzichte van leuproreline (7,5 mg/maand) ook geldt ten opzichte van GnRH agonisten in het algemeen.

In Europa wordt in plaats van 7,5 mg leuproreline, de halve dosering toegepast namelijk 3,75 mg per maand. Het doseringsverschil tussen de USA en Europa is moeilijk te verklaren, aannemelijk is dat de werkzaamheid en veiligheid weinig verschillen tussen de beide doseringen.

Conclusie:

Ten aanzien van de onderdrukking van de testosteronspiegel is de GnRH antagonist degarelix in een onderzoek niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. Omdat er geen aanwijzingen zijn dat GnRH agonisten onderling verschillen in effectiviteit kan worden geconcludeerd dat deze non-inferioriteit ook ten opzichte van de overige GnRH agonisten geldt. Gegevens over het effect van degarelix op de overleving ontbreken.

4.b. Bijwerkingen

De meest geobserveerde bijwerking bij de klinische studies werd veroorzaakt door de testosteronsuppressie zoals opvliegers bij 25% en gewichtstoename bij 7% van de patiënten die behandeld werden met degarelix gedurende een jaar.

Tabel 2. Incidentie en intensiteit van de belangrijkste bijwerkingen uit de fase III studie ⁹.

| AE, n (%) | Degarelix | | | Leuproreline 7.5 mg | |
|-------------------|-----------|------------|----------|---------------------|--------|
| | 240/80 mg | 240/160 mg | Gepoold | | |
| ITT analyse set | 207 | 202 | 409 | 201 | |
| alle bijwerkingen | 163 (79) | 167 (83) | 330 (81) | 156 (78) | |
| lokale reactie | 73 (35) | 89 (44) | 162 (40) | 1 (<1) | P<0,01 |
| opvliegers | 53 (26) | 52 (26) | 105 (26) | 43 (21) | |
| ALT verhoging | 20 (10) | 17 (8) | 37 (9) | 11 (5) | |
| gewichtstoename | 18 (9) | 22 (11) | 40 (10) | 24 (12) | |
| artralgie | 11 (5) | 6 (3) | 17 (4) | 18 (9) | P<0,05 |
| urinewegsinfectie | 10 (5) | 3 (1) | 13 (3) | 18 (9) | P<0,01 |
| rillingen | 7 (3) | 11 (5) | 18 (4) | 0 | P<0,01 |

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hormoon gerelateerd en waren in de drie groepen hetzelfde. De meldingen komen overeen met eerder gerapporteerde bijwerkingen van androgeendeprivatietherapie.

Pijn op de injectieplaats werd vaker gerapporteerd voor degarelix dan voor leuproreline (40 vs 1%; p<0,01). Dit verschil in pijn en lokale reacties in het algemeen op de injectieplaats wordt veroorzaakt doordat degarelix een groter injectievolume heeft en door de subcutane toediening. Het is bekend dat subcutane toediening van agonisten ook leidt tot een hogere frequentie van lokale bijwerkingen. De aan de toediening gerelateerde reacties (pijn op de injectieplaats (28%), roodheid (17%), zwelling, induratie en nodule) waren vooral aanwezig bij de eerste injectie waarbij het injectievolume groter is. Bij vervolgoedieningen daalde de frequentie tot 4%. In minder dan 1% van de gevallen was deze bijwerking een aanleiding om te stoppen met de studie ²⁾.

Verdere verschillen in het bijwerkingenprofiel van degarelix ten opzichte van leuproreline waren: urinewegsinfectie (3% vs. 9%;p<0,01), artralgie (4 vs. 9%;p<0,05) en rillingen (4 vs. 0%;p<0,01). ECG afwijkingen (QT-verlenging) waren overeenkomstig (tot 2%) tussen de beide behandelgroepen.

Na 1 jaar behandeling heeft 10% van de patiënten anti-degarelix antilichamen ontwikkeld. Er is geen indicatie dat de werkzaamheid of veiligheid hierdoor nadelig wordt beïnvloed.⁶⁾

Discussie: De genoemde verschillen in bijwerkingen tussen degarelix en leuproreline zijn weliswaar statistisch significant gebleken voor lokale reacties, artralgie en urinewegsinfecties maar zijn niet van een omvang dat ze voor de klinische situatie bepalend zijn voor de keuze van de therapie. In de meta-analyse van Seidenfeld J et al.⁵⁾ is geconcludeerd dat de bijwerkingen voor alle GnRH agonisten vergelijkbaar zijn, zowel in aard van de bijwerkingen als de frequentie waarmee ze optreden.

GnRH antagonisten zijn in het verleden geassocieerd met ernstige allergische reacties door de histamine vrijmakende eigenschap.⁹⁾ Systemische allergische reacties zijn tijdens de klinische studies met degarelix niet opgetreden.

Conclusie:

Zowel bij degarelix als de GnRH-agonisten is de aard van de meest voorkomende bijwerkingen met elkaar vergelijkbaar en het gevolg van hormonale veranderingen. Bij degarelix treden bij de aanvangsdosis zeer vaak reacties op de injectieplaats op (40%), bij de onderhoudsdoseringen treden deze op in een frequentie van 4%. Deze reacties leiden zelden tot staken van de

behandeling (<1%). De ervaring met degarelix is beperkt, waardoor een goed oordeel over het optreden van bijwerkingen op de langere termijn nog niet mogelijk is.

4.c. Ervaring

De ervaring met de toepassing van degarelix is beperkt. De ervaring met GnRH-agonisten is ruim. De GnRH-agonist gosereline is sinds 1996 geregistreerd en het wordt frequent voorgeschreven bij de indicatie prostaatcarcinoom.

Conclusie:

De ervaring met degarelix is beperkter dan met GnRH-agonisten waarmee de ervaring ruim is.

4.d. Toepasbaarheid

Degarelix:

Contra-indicaties: er zijn geen contra-indicaties voor het gebruik van degarelix.

Waarschuwingen: Voorzichtigheid is geboden ten aanzien van een mogelijke verlenging van het QT-interval. Bij degarelix is ook een lichte toename van levertransaminasen geconstateerd, er is geen ervaring met toepassing bij patiënten met leverfunctiestoornissen evenals bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Een vermindering van glucosetolerantie kan optreden. Bij langdurig gebruik zal de botdichtheid afnemen.

GnRH agonisten

Contra-indicaties: Na orchidectomie. Progressieve hersentumor.

Waarschuwingen: in de eerste weken van behandeling kunnen de klachten en symptomen toenemen (vooral botpijn) als gevolg van de tijdelijk verhoogde testosteronconcentratie in het serum; combinatie met anti-androgenen kan dan worden overwogen. Extra terughoudendheid is geboden bij metastasen in urinewegen of wervels; urinewegobstructie en neurologische compressie zijn in enkele gevallen bij het begin van de therapie opgetreden. In 20% van de gevallen kan ongevoeligheid bestaan of zich ontwikkelen voor GnRH analogen, ondanks het verlagen van de testosteronspiegel tot castratieniveau.⁷⁾

Discussie:

Bij gebruik van degarelix hoeft in het begin van de behandeling geen gecombineerd gebruik met een antiandrogeen te worden overwogen, omdat GnRH antagonisten zoals degarelix in tegenstelling tot de GnRH agonisten geen LH-piek met achtereenvolgende testosteronpiek veroorzaken.

Conclusie:

De toepasbaarheid van degarelix en GnRH-agonisten bij de indicatie vergevorderd prostaatcarcinoom komt grotendeels met elkaar overeen. Bij gebruik van degarelix is gecombineerd gebruik met een antiandrogeen in het begin van de behandeling niet nodig.

4.e. Gebruiksgemak

De toediening van degarelix is eenmaal per maand een subcutane injectie in de buikstreek gedurende een jaar. De behandeling met de standaardtherapie GnRH-agonisten betreft eveneens een injectie (i.m. of s.c) elke maand of elke drie maanden.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van degarelix en GnRH-agonisten komt met elkaar overeen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Kosten

| Geneesmiddel | Prijs (€) per maand | |
|-----------------|---------------------|--|
| Degarelix 80 mg | € 184 | |

| | | |
|----------------------|-------|---------------|
| Degarelix 240 mg | € 552 | Startdosering |
| Leuproreline 3,75 mg | € 184 | |

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van degarelix

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant stelt dat degarelix onderling vervangbaar is met leuproreline wat betreft werkzaamheid en veiligheid gedurende een behandelperiode van 1 jaar.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Op grond van een vergelijkend onderzoek kan worden geconcludeerd dat met degarelix gedurende 1 jaar vergelijkbare dalingen van het testosterongehalte worden bereikt als met de GnRH agonist leuproreline. Voor degarelix zijn in tegenstelling tot de GnRH agonisten geen gegevens over een effect op de overleving beschikbaar.

Zowel bij degarelix als de GnRH-agonisten is de aard van de meest voorkomende bijwerkingen met elkaar vergelijkbaar en het gevolg van hormonale veranderingen. Bij degarelix treden zeer vaak, met name bij het begin van de behandeling, reacties op de injectieplaats op. Deze leiden zelden tot staken van de behandeling (<1%).

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de hormonale behandeling van vergevorderd prostaatacarcinoom heeft het gebruik van GnRH-agonisten de voorkeur. Met degarelix, een GnRH-antagonist, kunnen vergelijkbare dalingen van het testosterongehalte worden bereikt als met de GnRH-agonisten. Echter, in tegenstelling tot voor de GnRH agonisten ontbreken voor degarelix gegevens over de veiligheid op langere termijn en over het effect op de overleving. De ervaring met degarelix is beperkt, waardoor een goed oordeel over het optreden van bijwerkingen op de langere termijn nog niet mogelijk is.

8. Literatuur

1. van Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen 2009.
2. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ et al. Degarelix: A novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker- Results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *European Urology* 2008; 54:805-815.
3. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson B-E et al. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008; 180:1986-92.
4. Klotz L, Boccon-Gibbin L et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group study in patients with prostate cancer. *BJU International* 2008; 102:1531-1538.
5. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132:566-577.
6. SPC degarelix (Firmagon®).
7. SPC gosereline (Zoladex®).
8. CBO. Richtlijn prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling, 2007
9. Msaouel P, Diamanti E, Tzanela N et al. Luteinising hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer therapy. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2007;12(2):285-99.

29050103 degarelix (Firmagon®)

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 juli 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/C/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.