



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

Documento relativo a:

DEGARELIX

Aggiornamento Luglio 2015
Ottobre 2011

Degarelix

Indicazioni registrate

Il degarelix è indicato per il trattamento del carcinoma della prostata quando è necessaria la riduzione dei livelli di androgeni. Sono inclusi i pazienti con livelli elevati del *Prostate-specific antigen* (PSA) dopo aver subito prostatectomia o radioterapia.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I farmaci di prima scelta autorizzati per il trattamento del carcinoma della prostata, e già inclusi in PTR, sono gli analoghi del *Luteinizing-hormone-releasing hormone* (LHRH): buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina. Questi farmaci, poiché determinano un innalzamento iniziale dei livelli di testosterone, per il I mese di terapia vengono utilizzati in associazione ad un antiandrogeno (bicalutamide o flutamide, anch'essi inclusi in PTR).

Meccanismo d'azione

Il degarelix, decapeptide lineare di sintesi contenente 7 aminoacidi innaturali (cinque dei quali sono D-aminoacidi), è un antagonista dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) di terza generazione che agisce riducendo rapidamente il rilascio delle GnRH, dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH) con conseguente riduzione della secrezione di testosterone (T) da parte dei testicoli.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto della registrazione provengono da 1 studio clinico di non inferiorità, controllato e randomizzato, condotto in aperto e a gruppi paralleli (CS21) attraverso il quale degarelix sottocute è stato confrontato verso leuprorelina intramuscolare (agonista LHRH).¹ Sono stati inclusi 610 pazienti di età ≥ 65 anni a diverso stadio di carcinoma prostatico, per lo più di razza bianca (quindi a minore incidenza della patologia in esame rispetto alla popolazione nera), di peso <90 kg e *body mass index* (BMI) <30 kg/m². La durata complessiva del trattamento è stata di 1 anno.

Lo studio ha confrontato i seguenti 3 bracci di trattamento:

Braccio di trattamento	Principio attivo	Regime di dosaggio mensile	Via di somministrazione
I braccio (n= 202)	degarelix	dose di carico: 240 mg (40 mg/ml); dose di mantenimento: <u>160 mg</u> (40 mg/ml)	sottocute
II braccio (n= 207)	degarelix	dose di carico: 240 mg (40 mg/ml); dose di mantenimento: <u>80 mg</u> (20 mg/ml)	sottocute
III braccio (n=201)	leuprorelina	dosaggio: 7,5 mg	intramuscolo

Secondo quanto riportato nell'EPAR, alcuni dei pazienti trattati con leuprorelina (n=22) e con degarelix (n=4) hanno ricevuto anche l'antiandrogeno bicalutamide come protezione contro le riacutizzazioni di malattia.

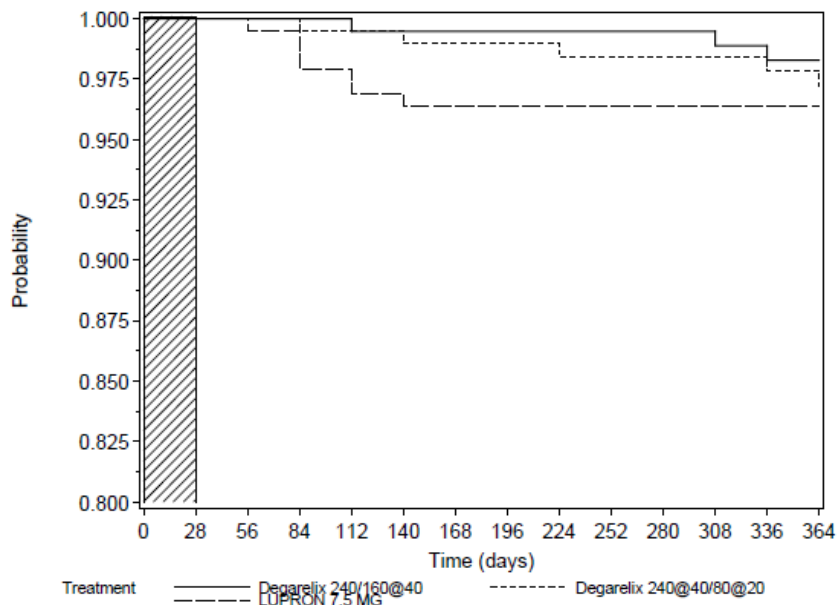
L'endpoint primario era rappresentato dal tasso di raggiungimento e di mantenimento dei livelli di testosterone corrispondenti a quelli della castrazione medica ($\leq 0,5$ ng/ml) nei 12 mesi di trattamento. Tra i numerosi endpoint secondari, sono state valutate la variazione dei livelli di testosterone in diversi intervalli di tempo, la riduzione dei valori di PSA al 28° giorno e a 1 anno rispetto al basale, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'endpoint primario è stato raggiunto nel 97,2% (CI: 93,5% - 98,8%) dei pazienti trattati con degarelix 240/80 mg, nel 98,3% (CI: 94,8% - 99,4%) dei pazienti con degarelix 240/160 mg e nel 96,4% (CI: 92,5% - 98,2%) dei pazienti con leuprorelina 7,5 mg^a.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, in particolare il raggiungimento di livelli di testosterone $\leq 0,5$ ng/ml, il degarelix ha determinato una riduzione media (94%) dei livelli di testosterone a partire dal 3° giorno, mentre con leuprorelina si è verificato, come atteso, un aumento (pari al 65%; $p < 0,001$). A partire dal 3° giorno, i valori mediani di testosterone sono stati 0,26 ng/ml (degarelix 240/160 mg) e 0,24 ng/ml (degarelix 240/80 mg). Tali livelli sono rimasti bassi fino alla fine dello studio (364° giorno). Il trattamento con la leuprorelina ha invece determinato un iniziale aumento del testosterone (6,30 ng/ml al 3° giorno) con successiva diminuzione a partire dal 28° giorno (vedere figura 1).

Figura 1. analisi endpoint secondario



Analogamente, il livello di PSA per i pazienti trattati con degarelix è diminuito nel tempo: da un valore basale medio di 19,9 ng/ml a un valore di 0,50–0,70 ng/ml al 364° giorno. Nel gruppo trattato con la leuprorelina, i livelli di PSA sono invece rimasti costanti per la prima settimana (17,0–17,6 ng/ml), per poi diminuire fino a un valore medio di 0,40 ng/ml al 364° giorno. Infatti, dall'analisi della variazione percentuale del PSA a un anno di terapia non emerge differenza statisticamente significativa sia tra i due bracci a diverso dosaggio di degarelix ($p=0,11$) sia tra il gruppo trattato con la leuprorelina e il degarelix 240/80 mg ($p=0,64$). L'unico dato al limite della significatività statistica ($p=0,049$) riguarda il confronto tra il gruppo trattato con la leuprorelina e quello con il degarelix 240/160 mg, ma trattandosi di una modesta differenza si tratta di un risultato clinicamente non rilevante (-97,7% [CI: -99,6%; -92,2%] vs -96,5% [CI: -98,9%; -89,2%]).¹

Dall'analisi condotta sul sottogruppo di pazienti trattato con leuprorelina + bicalutamide vs leuprorelina, è emerso che:

- durante le prime due settimane di terapia, si è verificato un aumento di testosterone nel 72,7% dei pazienti trattati anche con l'antiandrogeno rispetto all'80,9% registrato nei pazienti trattati con la sola leuprorelina;
- in coloro che hanno ricevuto la terapia antiandrogena entro il 7° giorno, si è avuta una riduzione di PSA, rispetto ai valori basali, del 61,7% al 14° giorno e del 89,1% al 28° giorno vs il 15,3% e 61,7% rispettivamente in coloro che non hanno assunto antiandrogeni.

Va rilevato che, nonostante per i pazienti trattati con leuprorelina + bicalutamide la riduzione dei livelli di PSA sia avvenuta rapidamente², non è stato effettuato un confronto diretto con i pazienti trattati con

^a I risultati, derivanti dall'analisi ITT, sono analoghi a quelli dell'analisi PP.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

degarelix per cui non è possibile individuare l'eventuale beneficio clinico incrementale determinato dalla nuova molecola.

Sulla stessa coorte di pazienti dello studio pilota, CS21, è stata condotta una successiva analisi di confronto tra il degarelix 240/80 mg e la leuprorelina 7,5 mg in termini di cambiamenti dei livelli sierici della Fosfatasi ALcalina (S-ALP).³ I risultati, ad un anno, suggeriscono che il degarelix potrebbe determinare un miglior controllo rispetto alla leuprorelina sia dei livelli di S-ALP (83 vs 163 UI/l; p=0,007) sia delle metastasi scheletriche per i pazienti con metastasi in atto e con PSA \geq 50 ng/ml (96 vs 179 UI/l; p=0,014). Tuttavia, tale differenza si annulla quando il confronto prende in esame il sottogruppo di pazienti trattati con leuprorelina + bicalutamide, ossia la attuale terapia di riferimento (p=0,88 al 364° giorno).

Costo

La scheda tecnica del degarelix prevede la somministrazione sottocutanea di due iniezioni da 120 mg/ml come dose di carico, seguite dalle dosi di mantenimento di 80 mg/ml/mese (dosaggio autorizzato e definito nell'EPAR come minima dose efficace).

Lo schema posologico della leuprorelina prevede la somministrazione intramuscolare di 7,5 mg/ mese.

Il trattamento semestrale del carcinoma prostatico con il degarelix 240/80 mg ha un costo doppio rispetto a quello della terapia a base di leuprorelina 7,5 mg/mese in associazione alla bicalutamide (50 mg/die solo per il primo mese di cura).⁴

Principio attivo	Confezione	Prezzo al pubblico in €	Dose di carico*	Dose di mantenimento	Spesa complessiva a 6 mesi
degarelix	2 siringhe 120 mg/ml	404,14	240 mg/mese	-	1872,78
	1 siringa 80 mg/ml	212,90	-	80 mg/mese	
leuprorelina	7,5 mg	149,77	7,5 mg/mese	7,5 mg/mese	928,45 [§]
bicalutamide [†]	28 compresse 50 mg	29,83	50 mg/die	-	

* 1 mese di terapia

[§] La spesa totale è data dalla somma di 898,62 € (leuprorelina per 6 mesi) + 29,83 € (bicalutamide per il 1 mese)

[†] In associazione alla leuprorelina solo per il 1 mese di terapia

Sicurezza

Dei 409 pazienti arruolati nei due bracci del degarelix, l'81% ha manifestato un evento avverso vs il 78% dei pazienti trattati con la leuprorelina. La maggiore incidenza di eventi avversi osservati con il degarelix riguarda le reazioni nel sito di iniezione (dolore ed eritema, 29% e 21% rispettivamente) e gli effetti avversi legati alla soppressione del testosterone [vampate di calore (26%), aumento di peso (7%) e infezioni urinarie (6%)], che si sono manifestati con frequenza simile nei 3 bracci a confronto.¹

La terapia a base di degarelix, così come quella a base di leuprorelina, è stata associata ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti più anziani a causa della diminuzione androgenica, che può determinare un allungamento dell'intervallo QT. Dall'analisi sia degli eventi avversi cardiaci sia dei parametri di laboratorio (intervallo QT), emerge che l'ischemia cardiaca è l'evento avverso che si manifesta con maggiore frequenza rispetto agli altri eventi cardiaci e in maniera analoga tra i due trattamenti (4% con degarelix e 10% con leuprorelina).^{1,5}

Circa il 10% dei pazienti trattati con degarelix ha sviluppato anticorpi anti-degarelix ad 1 anno di terapia, sebbene non si siano verificate reazioni da ipersensibilità e riduzione di efficacia del farmaco; tuttavia, in

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

questa popolazione di pazienti non sono disponibili ulteriori dati sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco a lungo termine (> 1 anno).

Sebbene la percentuale di pazienti che ha completato lo studio sia simile tra i due trattamenti a confronto (81% degarelix e 86% leuprorelina), l'incidenza degli eventi avversi non fatali responsabili dell'interruzione della terapia è stata del 5,8% per i bracci trattati con il degarelix vs l'1,5% con la leuprorelina.¹

Il CHMP ha sollevato degli interrogativi sul profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine, ponendo l'attenzione sullo sviluppo di anticorpi contro il degarelix. A questo proposito, è opportuno ricordare che l'abarelix, primo antagonista del GnRH approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e non disponibile in Italia, è stato ritirato dal mercato degli Stati Uniti proprio a causa delle reazioni di ipersensibilità immediate.⁶

Conclusioni

A supporto del degarelix vi è un solo studio di non-inferiorità nel quale è stato utilizzato un endpoint primario surrogato (riduzione dei livelli di testosterone e di PSA) senza che sia possibile quantificare l'eventuale beneficio clinico sulla malattia (es. riduzione del tumore o *overall survival*). Oltretutto, il confronto del degarelix verso la attuale terapia di riferimento con leuprorelina fa emergere una analoga riduzione dei livelli di PSA dopo il primo mese di terapia, nonostante solo una piccola percentuale di pazienti nel braccio in trattamento con leuprorelina abbia ricevuto anche il trattamento con un antiandrogeno, combinazione che nella pratica clinica viene regolarmente effettuata.

L'unico potenziale vantaggio potrebbe essere rappresentato dal fatto che il degarelix, a differenza della leuprorelina, sopprime rapidamente i livelli di testosterone senza determinare una fase di esacerbazione e quindi non necessita di essere somministrato in associazione a un antiandrogeno. Tuttavia, l'entità di questo beneficio appare modesta considerando la presenza in PTR di diversi antiandrogeni, alcuni dei quali disponibili come generici, caratterizzati dal un profilo rischio/beneficio maggiormente consolidato.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, la CRF esprime parere negativo all'inclusione del degarelix in PTR in quanto il farmaco non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili in PTR, in confronto alle quali presenta un costo superiore.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Firmagon. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/000986.
2. Degarelix per il carcinoma prostatico. Medical Letter 2010; 2:3.
3. Schroder F.H. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *Nat Rev Urol.* 2010 Aug;7 (8):416.
4. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n.22 del 23.06.2011;
5. Smith M.R. et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2313-9.
6. Abarelix per il carcinoma prostatico avanzato. Medical Letter 2004; 33:34.

Decisione della CRF assunta nella seduta del 16 luglio 2015**Aggiornamento delle evidenze disponibili (analisi a cura del GReFO)****Studi post registrativi sulla sicurezza.**

Sono stati reperiti due studi che analizzano, post hoc, i dati derivanti da RCT di efficacia e sicurezza, al fine di valutare la sicurezza su esiti cardiovascolari.

Abertsen (2014)

Nell'analisi retrospettiva pubblicata da Abertsen (E. urol 2014), vengono riportati i dati aggregati di 6 RCT (tre RCT della durata > 12 mesi; 3 RCT della durata di 3 mesi) su un totale di 2328 pazienti con adenocarcinoma della prostata, con PS <2, e naive alla terapia di deprivazione androgenica. Gli RCT inclusi confrontavano l'antagonista del GnRH vs un agonista GnRH in termini di efficacia e la sicurezza, l'analisi retrospettiva ha come obiettivo la morbilità cardiovascolare (mortalità ed eventi cardiovascolari). Le due coorti in studio presentavano caratteristiche basali paragonabili per i principali fattori di rischio CV, in particolare l'incidenza di precedenti eventi CV (ev. trombo embolici, condizioni cerebrovascolari emorragiche o ischemiche, infarto miocardico, cardiopatia ischemica) nei due gruppi era del 30% circa.

L'analisi mostra complessivamente (pazienti con o senza pregresso evento cardiovascolare) un ridotto rischio di mortalità+incidenza di evento cardiovascolare a favore del gruppo trattato con degarelix, riduzione relativa del rischio del 40% (HR per la sopravvivenza+incidenza di evento CV: 0.60; 95%CI: 0.41-0.87; p= 0.008). Distinguendo fra pazienti con o senza pregresso evento CV, la significatività del dato si mantiene solo per i pazienti con pregresso evento CV. Fra i pazienti con preesistenti eventi cardiovascolari il rischio di ulteriori eventi cardiaci entro 1 anno era significativamente inferiore nei pazienti trattati con degarelix (6.5%) rispetto ai trattati con agonisti GnRh (14.7%) (HR: 0.44; intervallo di confidenza 95% 0.26-0.74; p=0.002)(RRR: 56%). Riduzione assoluta del rischio del 8.2% nel primo anno. I dati relativi agli eventi CV derivano dai tre studi di durata maggiore ai 12 mesi.

Lo studio comunque rimane una analisi post hoc di studi non disegnati per l'obiettivo specifico e quindi a scopo di generare ipotesi. I limiti maggiori individuati dagli autori stessi stanno nella selezione dei pazienti, in quanto anche se le caratteristiche basali erano appaiate per alcuni fattori di rischio, potevano non esserlo per altri fattori di cui gli studi originali non avevano tenuto conto. Inoltre, gli studi inclusi erano in aperto, non è possibile escludere bias legati a differenze nella segnalazione di eventi cardiovascolari.

Smith et Al. (J Urol.2010)

Una precedente analisi retrospettiva, Smith et Al. (J Urol.2010) ha valutato gli esiti di sicurezza derivanti dallo studio CS21, in particolare sugli eventi avversi cardiovascolari e analisi dell'intervallo Q-T. Lo studio non ha mostrato differenze significative fra i due gruppi di trattamento rispetto alle modifiche del tratto Q-T. Marcate alterazioni dei valori per l'intervallo QT sono state riportate solo in pochi casi (meno dell'1% nel gruppo degarelix e nell'1% nel gruppo leuprorelina). Le aritmie sopraventricolari sono state le più comuni forme di aritmie e sono state osservate nel 2% del gruppo degarelix e nel 4% del gruppo leuprorelina. L'evento avverso cardiaco più frequentemente riportato è stata l'ischemia cardiaca che si è presentato nel 4% dei pazienti con degarelix e nel 10% dei pazienti con leuprorelina. Non sono riportati livelli di significatività statistica..

Conclusioni

La CRF dopo aver esaminato la valutazione elaborata dal GReFO relativamente al farmaco degarelix ha confermato il non inserimento in PTR ed ha formulato le seguenti considerazioni:

- la CRF aveva precedentemente valutato il farmaco (ottobre 2011) esprimendo un parere negativo all’inserimento in PTR, “in quanto il farmaco non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili in PTR (GnRH analoghi) , in confronto alle quali presenta un costo superiore”;
- rispetto alla precedente valutazione non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano valutato l’efficacia del farmaco vs gli analoghi del GnRH, mentre una analisi post hoc recente degli studi disponibili sembra indicare un minor rischio di un nuovo evento cardiovascolare maggiore in pazienti con un rischio cardiovascolare elevato trattati con degarelix. Trattandosi di una valutazione post hoc, tale risultato necessita di conferma e lo stesso GReFO ha concordato di non inserire i pregressi eventi CV come criterio di selezione dei pazienti;
- la CRF concorda che nei casi in cui appare rilevante minimizzare il rischio di “flare-up” e anticipare i tempi di soppressione del testosterone con particolare riferimento ai pazienti con alto carico tumorale (> 4 sedi metastatiche) con PSA basale > 20 ng/ml e in contemporanea presenza di metastasi sintomatiche scheletriche o viscerali, il farmaco potrebbe rappresentare una opzione terapeutica alternativa agli LHRH analoghi.

Eventuali richieste di utilizzo per singoli pazienti dovranno essere autorizzate dalla Commissione di Area Vasta competente (NOP per AVEN).

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 Luglio 2015