

Février 2010

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique FIRMAGON – Ferring

### Dénomination

FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable  
FIRMAGON 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable

### Substance active

Dégarélix

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : France/ Norvège)

**AMM** : 17 février 2009

**Date de commercialisation en France** : 22 février 2010

### Indications, posologie, modalités d'administration

FIRMAGON est un antagoniste de la GnRH, hormone entraînant la libération de gonadotrophines, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant.

Le traitement consiste en 2 phases :

- Initiation : 240 mg de dégarélix administrés en deux injections de FIRMAGON 120 mg
- Entretien : une injection mensuelle de FIRMAGON 80 mg.

La première dose du traitement d'entretien doit être administrée 1 mois après la dose d'initiation du traitement.

Les données d'efficacité et de sécurité disponibles sont limitées à une durée de traitement de un an.

FIRMAGON doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, dans la région abdominale. Le point d'injection doit être modifié périodiquement et être situé dans une partie du corps non exposée à la pression (à distance de la taille, de la ceinture ou des côtes).

Après injection, la solution aqueuse FIRMAGON forme spontanément un gel sous la peau. La libération du dégarélix s'effectue lentement et progressivement à partir de ce gel et réduit la sécrétion de testostérone par les testicules, de manière équivalente à la castration.

FIRMAGON n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène lors de l'instauration du traitement.

### Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de FIRMAGON a principalement été établi sur la base d'une étude ouverte de phase III où 409 patients étaient traités par dégarélix (versus leuproréline).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone dont les bouffées de chaleur (25%) et la prise de poids (7%).

#### Réactions au point d'injection :

Lors de l'injection sous-cutanée de FIRMAGON et essentiellement à l'initiation du traitement, des réactions au site d'injection (conséquences directes de la voie d'administration de dégarélix en sous-cutané) ont été rapportées : douleurs (28%), érythème localisé (17%), œdème (6%) et nodules et induration (< 5%).

Ces événements ont été le plus souvent transitoires, d'intensité faible à modérée et n'ont conduit que très rarement à l'arrêt du traitement (<1%).

#### Allongement de l'intervalle QT :

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Dans l'étude pivot comparant FIRMAGON à la leuproréline, des électrocardiogrammes périodiques (mensuels) ont été réalisés : les deux traitements ont montré des intervalles QT/QTc dépassant 450 msec chez 20 % des

patients et dépassant 500 msec chez respectivement <1% et 2% des patients ayant reçu du dégarelix ou de la leuproréline.

FIRMAGON n'a pas été étudié chez les patients ayant eu des épisodes de QT corrigé supérieur à 450 msec, ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, ou traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT. Le rapport bénéfice/risque de FIRMAGON doit donc être évalué d'une façon approfondie chez ces patients.

*Diminution de la densité minérale osseuse et pathologies cardio-vasculaires:*

Une diminution de la densité osseuse ainsi que la survenue de pathologies cardio-vasculaires sont prévisibles après inhibition prolongée de la sécrétion de testostérone. La densité osseuse n'a pas été mesurée lors du traitement par dégarelix.

*Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT) :*

Une augmentation faible et transitoire des taux des transaminases ALAT et ASAT, a été observée, sans élévation du taux de bilirubine ni survenue d'une symptomatologie clinique. Chez les patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique, une surveillance de la fonction hépatique est recommandée durant le traitement.

*Hypersensibilité :*

Des réactions d'hypersensibilité telles que des rashes ou des urticaires ont été rapportées chez moins de 1% des patients. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée. En absence de données avec FIRMAGON chez les patients ayant des antécédents d'asthme aigu non traité, de réactions anaphylactiques, d'urticaire ou d'angio-œdème, une prudence particulière doit être prise chez ces patients.

*Formation d'anticorps :*

L'apparition d'anticorps anti-dégarelix a été observée chez 10% des patients au bout d'un an de traitement par FIRMAGON. Rien n'indique que l'efficacité ou la sécurité du traitement par FIRMAGON puisse être affectée par la formation d'anticorps après un an de traitement.

### **Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)**

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

1. Des études de suivi, en prolongation des études d'enregistrement, et impliquant les patients qui souhaitent poursuivre leur traitement, pour évaluer la formation d'anticorps et les effets hépatiques à long terme.
2. La réalisation d'essais internationaux de phase 3 b, inscrits dans le plan de développement de FIRMAGON et actuellement en cours.
3. La mise en place d'une étude post-AMM internationales prévoyant d'inclure 1 500 patients et dont l'objectif est la surveillance des données de tolérance : élévation d'enzymes hépatiques, augmentation du taux de glucose et d'insuline, diminution de la densité osseuse, fractures osseuses, événements cardiovasculaires. Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique évaluant la tolérance à long terme de dégarelix versus les agonistes de la GnRH chez les patients ayant un cancer de la prostate avancé, suivis pendant 5 ans.
4. La conduite d'un essai clinique de phase 1, randomisé versus placebo et comparateur actif, chez des volontaires sains, dont l'objectif est d'évaluer l'effet potentiel de dégarelix sur l'allongement du QT.
5. Des outils de minimisation de risque, validés par l'Afssaps, sous forme d'un guide destiné aux professionnels de santé apportant des informations pratiques sur FIRMAGON : mode d'action, reconstitution et administration du médicament, effets indésirables et d'une fiche de suivi des injections.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'administration de FIRMAGON doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/firmagon/H-986-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report)

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/firmagon/firmagon.htm>

Ont participé à la rédaction de cette fiche :  
A de Verdelhan, C Saussier, V Petrov-Sanchez, G Lebbe (Afssaps)