

Degarelix

FIRMAGON® (Ferring)

RESUMEN

Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas o gonadorelina (GnRH). Se une de forma competitiva y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH, disminuyendo rápidamente la liberación de gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona folículoestimulante) y, con ello, reduce drásticamente la secreción testicular de testosterona. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente. Los datos clínicos contrastados indican que el degarelix efectivamente provoca una drástica y rápida caída de los niveles de FSH, LH y testosterona, hasta alcanzar valores similares a los obtenidos con la castración quirúrgica ($<0,5$ ng/ml de testosterona), manteniéndolos así durante todo el tratamiento. En este sentido, no es inferior a la leuprorrelina y, posiblemente, otros agonistas de GnRH.

CÁNCER DE PRÓSTATA

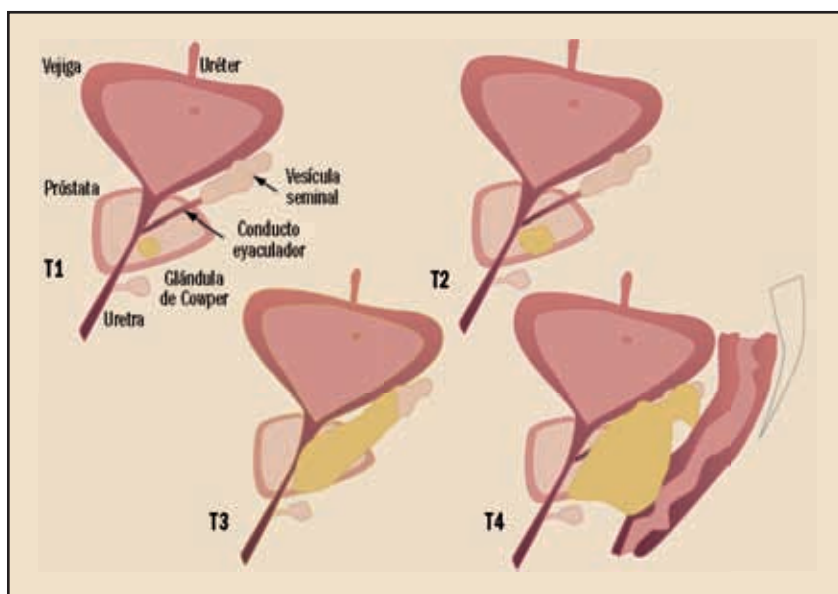
Se estima (IARC, 2012) que el cáncer de próstata representará en 2015 el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en los varones, con un 21,8% (29.602) de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en varones en España (135.954), por delante del cáncer de pulmón (23.119) y el colorrectal (20.408). En cuanto a la mortalidad, el número de varones españoles que se estima que morirán en 2015 debido a un cáncer de próstata es de 5.743, lo que supone el 8,6% de todas las defunciones previstas por cáncer en varones en 2015 (67.129), por debajo del cáncer de pulmón (18.481; 27,5%) y del cáncer de colon (9.217; 13,7%). En Europa, el número de casos previstos de cáncer de próstata en 2015 es de 461.780, lo que representa un 22,2% de los 2.084.152 casos de cáncer en varones; por lo que respecta al número de muertes asociadas a este tipo de cáncer, la previsión para 2015 arroja valores de 107.566, un 9,5% del total de muertes por cáncer en varones (1.136.393).

El cáncer de próstata generalmente es asintomático en los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata (T1 y T2), e incluso si ha invadido la cápsula o las vesículas seminales (T3). Los síntomas se relacionan con

la presencia de metástasis en los huesos (dolor, fracturas, compresión medular) e invasión masiva de ganglios linfáticos (edemas de extremidades inferiores). En los tumores de gran tamaño, se pueden producir síntomas miccionales obstructivos o retención aguda de orina por la compresión uretral. Si el tumor invade la vejiga, se puede producir hematuria (sangre en la orina). También en los tumores avanzados o metastásicos se pueden observar síntomas generales como anorexia, pérdida de peso o caquexia (Cuéllar, 2015).

El sistema de estadificación tumoral más utilizado en cáncer de próstata es el *índice de Gleason*, el cual diferencia distintos patrones celulares (grupos mayoritarios) procedentes de varias muestras obtenidas en una biopsia de la próstata, cuantificándoles entre 1 (células normales) y 5 (células muy indiferenciadas). En el informe se utilizan dos números, representando el primero de ellos el patrón predominante y el segundo el patrón que le sigue en frecuencia (que puede tener el mismo índice que el primero, lo que significa que las muestras son muy homogéneas). El *Gleason* mínimo es 2 (1+1) y el máximo es 10 (5+5), siendo inusual que el *Gleason* primario y secundario difieran en más de una unidad. En general, la supervivencia específica de la enfermedad para los pacientes con *Gleason* de 7 es alrededor de 10 años, aquellos con 6 sobreviven en torno a 16 años y por debajo de este valor valor de *Gleason* la supervivencia general supera los 20 años.

Estadísticamente, 1 de cada 6 varones desarrollará en España un cáncer de próstata a lo largo de su vida. Esta probabilidad aumenta con la edad, ya que 9 de cada 10 casos se diagnostican en mayores de 65 años. Afortunadamente, de todos los



varones diagnosticados de cáncer de próstata, el 97% se mantienen vivos a los 5 años del diagnóstico, cerca del 80% a los 10 años y el 60% a los 15 años, considerando todos los estadios del cáncer de próstata, aunque excluyendo a los que mueren por otras causas.

La edad media de diagnóstico de cáncer de próstata en España es de 69 años y más de la mitad un *Gleason* ≤ 6 ; en concreto, por encima del 70% se diagnostican cuando aún están localizados o confinados dentro de la próstata y al menos en el 85% no se ha extendido a los tejidos de alrededor de la próstata ni a los ganglios linfáticos. Por este motivo, muchos de los pacientes recién diagnosticados probablemente acabarán muriendo por cualquier otra causa sin haber padecido jamás ninguna alteración significativa proveniente de su cáncer de próstata. Sólo un 6% de los hombres con cáncer de próstata presentan extensión a otras partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico; entre estos la supervivencia al cabo de cinco años es del 34%, aunque dado que la tasa de crecimiento tumoral es muy variable, algunos pacientes con metástasis distales tienen una supervivencia mucho más prolongada.

Un 70% de los tumores prostáticos crecen en la zona periférica de la glándula, otro 15-20% en la zona central y el restante 10-15% en la zona transicional; la mayoría son multicéntricos. Más del 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas (tumores glandulares). En general, el grado de diferenciación tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y de muerte. Otros factores que afectan el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata incluyen el grado histológico del tumor, la edad del paciente, la coexistencia de otras enfermedades y la concentración sérica de *antígeno prostático específico* (PSA).

El cáncer de próstata tiende a ser multifocal y con frecuencia afecta a la cápsula glandular. Al contrario que la *hipertrofia benigna de próstata*, el cáncer de próstata predomina en la periferia de la próstata. Ambas características (multifocal y periférica) hacen muy complicada y frecuentemente impracticable la resección

transuretral del tumor, especialmente cuando se encuentra en una fase avanzada.

El tipo de **tratamiento** depende de varios factores: estadio clínico, factores pronósticos y expectativa de vida del paciente. En general se opta por una **terapia con intención curativa** cuando la expectativa de vida es mayor de 10 años, incluyendo la cirugía (prostatectomía radical) y la radioterapia.

En los estadios iniciales de la enfermedad (estadios T1 y T2) en los que el tumor se considera localizado o de bajo riesgo, existe consenso en la realización de tratamiento con intención curativa, ya sea con cirugía radical, o con radioterapia externa o interna (esta última denominada *braquiterapia*), si la expectativa de vida del paciente es superior a 10 años. En varones muy ancianos o con expectativa de vida menor de 10 años, la actitud de esperar y ver – vigilancia expectante o activa, *watchful waiting* – es la opción terapéutica de referencia, especialmente cuando los tumores están bien diferenciados. También es una opción en los pacientes con tumores *Gleason* ≤ 6 , al menos dos biopsias positivas y $\leq 50\%$ de afectación por cáncer en cada biopsia, así como en pacientes con una expectativa de vida de menos de 10 años o que no acepten las posibles complicaciones relacionadas con otros tratamientos. En los pacientes con tumor localmente avanzado (estadio T3) y expectativa de vida mayor de 10 años, el tratamiento más aceptado es la radioterapia con tratamiento hormonal neoadyuvante (iniciado 6 meses antes) y adyuvante (hasta 3 años después de finalizar la radioterapia). El tratamiento hormonal también se puede plantear como alternativa en los pacientes con expectativa de vida inferior a 10 años.

La *prostatectomía radical* (PR) con intención curativa sólo está indicada en cuando exista una biopsia de vesículas seminales y estudio de extensión negativos, factores de buen pronóstico asociados y *linfadenectomía iliobutratriz bilateral* previa a la cirugía con biopsia intraoperatoria negativa. Tras la realización de una prostatectomía radical, la indicación de radioterapia adyuvante se establece en los casos de alto riesgo de recidiva local. En general, la prostatectomía radical está especialmente indicada en los

pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e intermedio (T1a-T2b, *Gleason* de 2-7 y PSA ≤ 20) y una esperanza de vida >10 años; también lo está opcionalmente en pacientes seleccionados con cáncer prostático localizado de alto riesgo y bajo volumen (T3a, *Gleason* de 8-10 o PSA >20) e incluso en pacientes muy seleccionados con tumores localizados de muy alto riesgo (cT3b-T4 N0, o cualquier T N1) en el contexto de un tratamiento multimodal. En general, no se recomienda el tratamiento neoadyuvante a corto plazo (3 meses) con análogos de la GnRH en caso de enfermedad en estadio T1-T2 (*Heindreich, 2013*).

La *radioterapia* externa postoperatoria inmediata tras una prostatectomía radical en pacientes con cáncer avanzado o de muy alto riesgo mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tumoral. Por su parte, la *braquiterapia* (radioterapia interna) es un procedimiento consistente en la inserción de implantes radiactivos en la glándula prostática con el fin de destruir las células cancerosas. Estos implantes pueden ser emisores de alta o baja radiación. La técnica requiere la utilización de una sonda (habitualmente de ultrasonidos o una *tomografía axial computarizada*, TAC) para visualizar la zona y la colocación del implante, que se coloca con agujas o aplicadores especiales a través del perineo. La braquiterapia produce buenos resultados y la mayoría de pacientes permanecen libres de cáncer prostático o lo mantienen bajo control durante muchos años. En general, la braquiterapia tiene menos complicaciones y efectos secundarios que la radioterapia externa, aunque entre las complicaciones descritas figuran impotencia sexual, dificultades miccionales, irritación cutánea en el recto o sangrado proveniente de éste y llagas o fístulas en el recto y estrechamiento de la uretra; aunque todos ellos son poco comunes, en caso de producirse pueden persistir hasta varios meses.

Es bien conocido que al principio de su ciclo natural el cáncer de próstata es dependiente de las hormonas androgénicas, pero al final de su evolución clínica deja de serlo y, por ello, se hace resistente al **tratamiento de privación androgénica**. Sin embargo, es probable que el cáncer de próstata contenga subpoblaciones

de células dependientes de andrógenos incluso en las fases en las que el tumor es globalmente independiente de estas hormonas; por ello, la supresión androgénica continuada mantiene un valor relevante incluso en los varones con cáncer de próstata andrógeno-independiente.

En principio, es importante alcanzar concentraciones séricas de testosterona lo más bajas posible para que el tratamiento de privación androgénica logre reducir al mínimo la estimulación de las células cancerosas de la próstata. Las concentraciones séricas de testosterona que corresponden a los **niveles de castración** se han establecido en menos de 50 ng/dl (0,5 ng/ml; 1,7 nmol/l). La consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración es un criterio indirecto de valoración aceptable en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas que puede asociarse a un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor, si bien no se ha demostrado una clara relación con la ampliación de la supervivencia. Por esto último, la privación androgénica se considera un **tratamiento paliativo**.

Antiguamente, para lograr la supresión de la testosterona se recurría a la **orquiectomía bilateral** (castración quirúrgica). Entre sus desventajas están los efectos psicológicos, la pérdida de la libido, la aparición de impotencia, de osteoporosis, de rubor y de sofocos. Actualmente sigue siendo un recurso, pero la terapia hormonal farmacológica permite obtener una auténtica *castración química*, sin las complicaciones que toda intervención quirúrgica plantea, además del propio rechazo psicológico por parte de algunos pacientes. Dicha castración química es conseguida mediante el uso, a veces combinado, de diversos agentes farmacológicos que impiden la síntesis o la actividad de las hormonas androgénicas, principalmente la **testosterona** y su principal metabolito intracitoplasmático, la **dihidrotestosterona** (DHT).

El 90-95% de toda la testosterona es producida por los testículos en los varones humanos y la mayor parte del restante 5-10% es producido en las glándulas suprarrenales. Pese a ello, la castración quirúrgica o la farmacológica tradicional (a base de

superagonistas de GnRH) solo reduce la concentración de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) en un 70-80% en el interior de las células prostáticas. Esto es debido a la secreción por las glándulas suprarrenales de ciertas moléculas con propiedades débilmente androgénicas como la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona; de hecho, ésta se ha convertido en una diana farmacológica que ha permitido el desarrollo de los modernos *inhibidores del citocromo CYP17*, que anulan dicha vía. Con todo y con ello, en los pacientes con cáncer de próstata metastático, además hay una producción de testosterona por las propias células tumorales prostáticas y ello podría activar a las células tumorales hormonodependientes.

Se considera que al menos una tercera parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibirán un tratamiento hormonal en algún momento de su vida. Los beneficios aportados por el bloqueo androgénico en los pacientes con enfermedad avanzada son:

- Menos eventos urológicos (obstrucción uretral y/o ureteral, hematuria).
- Menos eventos óseos (microfracturas patológicas, dolor óseo, compresión medular).
- Menos metástasis extraesqueléticas.

En general, el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata es inicialmente muy eficaz, con una mejoría sintomática en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y una duración de la respuesta de dos años, pero todavía no está claro si se debe iniciar el tratamiento hormonal, es decir, si debe ser o no diferido hasta la aparición de síntomas o de progresión de la enfermedad, y la posibilidad de poder realizar un tratamiento hormonal intermitente frente a uno continuo, con una potencial mejoría en la calidad de vida por la disminución de la toxicidad derivada de los tratamientos.

En general, el bloqueo androgénico está indicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Tumor localizado en pacientes ancianos o con expectativa de vida inferior a 10 años.

- Asociado a radioterapia en tumores localmente avanzados.
- Tumor metastásico.
- Como tratamiento de rescate tras recidiva bioquímica (elevación de PSA) después de la realización de tratamiento con intención curativa (cirugía radical o radioterapia).

En condiciones fisiológicas, la liberación pulsada cada 60-120 minutos de la *hormona liberadora de gonadotropinas* (*gonadoliberina*, *gonadorrelina*, *Gonadotropin Release Hormone*, *GnRH*) produce la secreción por la hipófisis anterior de *hormona luteinizante* (LH) y de *hormona foliculoestimulante* (FSH). La LH produce la secreción de testosterona a nivel testicular, mientras que la FSH activa la espermatogénesis. La GnRH es un decapeptido, en cuya estructura la sustitución de algunos aminoácidos produce cambios que prolongan su acción y aumentan su resistencia a la degradación enzimática, dando origen a los **análogos sintéticos de GnRH**. Los análogos de GnRH se administran habitualmente como implantes por vía subcutánea o como microesferas por vía intramuscular, de forma mensual, trimestral, semestral o incluso anual. Las respuestas obtenidas con los diferentes análogos de GnRH en pacientes con cáncer de próstata metastásico son superponibles, con respuestas objetivas que oscilan entre el 80% y el 93% de los casos, dependiendo de los meses de tratamiento. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a las respuestas objetivas y la sobrevida entre los pacientes tratados con análogos de GnRH y los pacientes tratados con castración quirúrgica o con estrógenos.

Por otro lado, los **antagonistas de gonadorelina**, como el degarelix, podrían ejercer efectos similares a los análogos (superagonistas) de LHRH, pero sin los efectos adversos ligados a la hiperestimulación (*flare*), particularmente los sofocos intensos típicos de estos últimos.

Los **antiandrógenos de acción directa** bloquean competitivamente el receptor de andrógenos en el núcleo de las células prostáticas (tanto en las normales como en las tumorales). Según su estructura, se distinguen entre esteroídicos y no esteroídicos; tales diferencias estructurales tienen importantes implicaciones farma-

cológicas y toxicológicas. Entre los **antiandrógenos esteroídicos** se distinguen la ciproterona y el megestrol, aunque actualmente su uso clínico está limitado al tratamiento de los sofocos producidos por la supresión androgénica. Mucho más utilizados actualmente son los denominados **antiandrógenos puros o no esteroídicos**. La **flutamida** actúa bloqueando la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor en la célula prostática. No se puede utilizar como monoterapia, sino que se debe asociar a análogos de GnRH, para contrarrestar el aumento en la liberación de LH, con el consiguiente aumento de la secreción de testosterona que finalmente competiría con la propia flutamida por el receptor y la desplazaría. Por su parte, la **bicalutamida** presenta un perfil farmacológico similar, aunque su afinidad hacia el receptor androgénico es el doble que la de la flutamida (pero 30 veces inferior que la de la DHT); hay datos clínicos contrastados que demuestran una mayor eficacia en términos de supervivencia, con menor toxicidad y menor tasa de suspensión del tratamiento.

Aunque la **enzalutamida** está estrechamente relacionado con los anteriores antagonistas del receptor androgénico, tiene mayor afinidad hacia éste y, lo que es más importante, reduce la translocación nuclear del receptor activado, resultando en una disminución significativa de la cantidad de receptores androgénicos presentes en el citoplasma, dificulta la unión del receptor activado con el ADN celular e interfiere con el reclutamiento del co-activador, todo lo cual resulta en una disminución del crecimiento celular y la inducción de apoptosis celular y, en definitiva, conduce a una reducción del volumen tumoral prostático.

La castración quirúrgica o el tratamiento con superagonistas de la gonadotropina o de antagonistas de ésta solo son eficaces en la reducción de la síntesis de andrógenos a nivel testicular, pero no afectan a otras rutas bioquímicas minoritarias de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las propias células tumorales prostáticas. La **abiraterona** es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos a todos los niveles orgánicos, provocando una drástica reducción de los niveles de

testosterona – hasta niveles indetectables en suero – cuando se administra a pacientes tratados con agonistas de la gonadotropina (GnRH) o castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral). Ha sido autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada, así como para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

El papel de la **quimioterapia** en el cáncer de próstata era, hasta hace algún tiempo, muy cuestionado. Sin embargo, actualmente se acepta el uso de potentes agentes antineoplásicos en el cáncer metastático de próstata hormono-independiente, con el objetivo de disminuir el crecimiento del cáncer y reducir el dolor, obteniéndose respuestas parciales objetivas que alcanzan entre el 10 y el 40% de los casos.

El **docetaxel** es un análogo sintético del **paclitaxel**, cuyo efecto antitumoral se basa en la interrupción de la función de los microtúbulos en el mantenimiento de la morfología y la división celular. Además, los taxanos reducen la expresión de *bcl-2*, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis. También estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. Cuando se usan con concentraciones menores de las que producen citotoxicidad, los taxanos actúan inhibiendo la angiogénesis. Además tiene un efecto radiosensibilizante al impedir la progresión del ciclo celular en G₂, que es cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes. En combinación con prednisona o prednisolona, el **docetaxel** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas; de hecho, actualmente es considerado como el antineoplásico de referencia y de primera elección en esta indicación. El **cabazitaxel** también forma parte del grupo de los taxanos; ha sido autori-

zado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

La **mitoxantrona** es empleada en combinación con corticosteroides, como quimioterapia inicial para el tratamiento de pacientes con dolor causado por cáncer de próstata avanzado resistente al tratamiento hormonal. Su papel en la quimioterapia del cáncer de próstata hormonoresistente ha ido perdiendo protagonismo a favor de los taxanos. Algo parecido ha ocurrido con el **fluorouracilo**.

El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la angiogénesis tumoral, inhibiendo así la unión del VEGF a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Como ya se ha indicado, el bloqueo androgénico tradicional (antiandrógenos puros y análogos de la GnRH) tiene una limitada duración en su eficacia (entre 18 y 24 meses), tras lo que es preciso recurrir a fármacos que interfieran más selectivamente el estímulo androgénico, como la enzalutamida o la abiraterona, así como a la quimio y a la inmunoterapia selectivas; estos recursos terapéuticos se utilizan también – junto con la radioterapia externa o interna – en caso de metástasis óseas. En concreto, hasta ahora los radiofármacos disponibles para uso interno con indicación de metástasis tumorales óseas, son el cloruro de estroncio (⁸⁹Sr), el lexidronam de samario (¹⁵³Sm) y el cloruro de radio [²²³Ra] que se utilizan habitualmente cuando hay ausencia de metástasis viscerales.

El **estroncio** [⁸⁹Sr], debido a sus propiedades electroquímicas, es capaz de incorporarse en las zonas de proliferación óseas, tal y como ocurre con el calcio *in vitro*. Se trata de un radioisótopo emisor beta, con una vida media física de 50,5 días. Por su parte, el **samarium** [¹⁵³Sm] es un emisor de radiación beta (70%) y

gamma (30%). Tiende a acumularse sobre las lesiones osteoblásticas (en una proporción 5:1 sobre el hueso normal). Tiene un vida media relativamente corta (46 horas). Como emisor gamma que es y dada su elevada selectividad hacia las lesiones osteoblásticas, permite además la realización de escintigrafía para determinar los parámetros dosimétricos individuales de cada lesión.

El **radio [^{223}Ra]** es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que es incorporado a las metástasis óseas, al emular químicamente al calcio. La similitud del comportamiento químico del radio [^{223}Ra] en relación al calcio [Ca] facilita la incorporación del radioisótopo a la hidroxapatita del hueso, ocupando el lugar del calcio; desde ahí ejerce un efecto citotóxico local sobre las células tumorales próximas, así como sobre los osteoblastos y osteoclastos presentes en la lesión ósea metastásica. Las partículas alfa (α) emitidas por el radio [^{223}Ra] tienen un alcance muy corto (menos de 100 μ , lo que equivale a menos de 10 diámetros celulares), limitando así sus efectos citotóxicos al entorno de la lesión metastásica (Cuéllar, 2015). Tras su administración en forma de bolo IV, el radio [^{223}Ra] es rápidamente distribuido hacia los tejidos periféricos, particularmente hacia el óseo (44-77% en las primeras 4 horas). A los 7 días, aproximadamente el 76% de la actividad administrada ha desaparecido del organismo.

ACCIÓN Y MECANISMO

Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas o gonadorelina (GnRH). Se une de forma competitiva y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH, disminuyendo rápidamente la liberación de gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona foliculoestimulante) y, con ello, reduce drásticamente la secreción testicular de testosterona. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

Las concentraciones séricas de testosterona que corresponden a los niveles de castración se han es-

tablecido en menos de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). La consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración es un criterio indirecto de valoración aceptable en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas que puede asociarse a un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor.

A diferencia de los superagonistas de GnRH (goserelina, leuporelina, etc.), el degarelix no induce la aparición de picos de LH que son responsables de la aparición del incremento inicial de los niveles de testosterona que, además de provocar la estimulación – breve – del crecimiento tumoral, se relacionan con síntomas específicos, particularmente sofocos intensos (*flare*) al inicio del tratamiento. Una dosis única de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce una rápida disminución en las concentraciones de LH, FSH y, consecuentemente, de la testosterona. La concentración sérica de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de un modo similar a la testosterona. Con una dosis mensual de mantenimiento de 80 mg es suficiente para controlar permanentemente la supre-

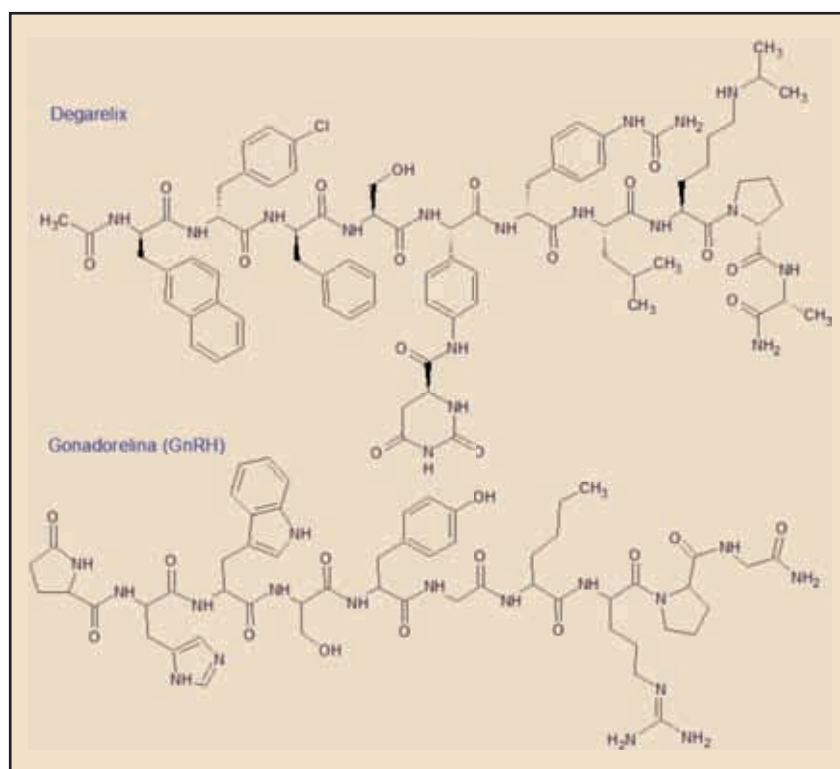
sión de la testosterona en la gran mayoría de los pacientes.

ASPECTOS MOLECULARES

El degarelix es un decapeptido lineal. Entre sus peculiaridades estructurales destacan el que 7 de los 10 aminoácidos que forman la secuencia peptídica no son naturales e incluso 5 tienen una conformación D, en lugar de la natural (L). El degarelix guarda un significativo paralelismo estructural con la **gonadorelina** u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), también un decapeptido lineal, cuya secuencia es: 5-oxo-Pro₁-His₂-Trp₃-Ser₄-Tyr₅-Gly₆-Leu₇-Arg₈-Pro₉-Gly₁₀-NH₂.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del degarelix han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un ensayo clínico de fase 3 (confirmatorio de eficacia y seguridad), aleatorizado, multicéntrico,



abierto y controlado con leuporelina (Klotz, 2008).

Se incluyó a 620 pacientes (610 a efectos de análisis por intención de tratar, ITT) con adenocarcinoma de próstata que experimentaron un significativo aumento de los niveles de PSA tras prostatectomía radical o radioterapia, con niveles séricos de testosterona mayores de 1,5 ng/ml, tasas de PSA ≥ 2 ng/ml y una expectativa de vida mayor de un año. Los pacientes tenían valores medianos de 72 años de edad, 3,93 bg/ml de testosterona y 19,0 ng/ml de PSA; un 57% tenían un índice de Gleason ≥ 7 (33% de 5-6 y 10% de 2-4). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de los tres siguientes grupos de tratamiento: inyección inicial subcutánea (SC) de degarelix de 240 mg, seguido a los 28 días de 80 mg/28 días (D80) o 160 mg/28 días (D160), o inyección intramuscular (IM) de leuporelina de 7,5 mg/28 días. La duración total del tratamiento fue de un año.

Como variable primaria subrogada se utilizó la probabilidad de alcanzar niveles séricos de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml desde el día 28 hasta el día 364. En este sentido, la consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración quirúrgica es un criterio indirecto de valoración en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas es un parámetro ampliamente utilizado en los ensayos clínicos con este tipo de fármacos, ya que ha sido relacionado con un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor, si bien no se ha demostrado una clara relación con la ampliación de la supervivencia.

Los resultados mostraron que la variable primaria fue alcanzada por el 97,2% (IC_{95%} 93,5 a 98,8) con degarelix 80 mg (D80), 98,3% (IC_{95%} 94,8 a 99,4) con degarelix 160 mg (D160) y 96,4% (IC_{95%} 92,5 a 98,2) con leuporelina (L). Las diferencias de degarelix con respecto a leuporelina oscilaron (IC_{97,5%}) entre -3,21 y + 4,96 puntos porcentuales (D80) y -1,82 y +5,76 (D160).

En cuanto a las variables secundarias de eficacia, el porcentaje de pacientes que experimentaron rebrotes en los niveles de testosterona durante las dos primeras semanas fueron del

0,5% (IC_{95%} 0,0 a 2,74; $p < 0,0001$) con D80, 0,2% (IC_{95%} 0,0 a 1,80; $p < 0,0001$) con D160 y 80,1% con L. Asimismo, los correspondientes porcentajes de pacientes que presentaban niveles de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml a partir del tercer día de tratamiento fueron del 96,5% (IC_{95%} 92,5 a 98,3; $p < 0,0001$ con respecto a L) con D80, del 95,5% (IC_{95%} 91,7 a 97,9; $p < 0,0001$) con D160 y del 0% (IC_{95%} 0,0 a 1,8) con L.

Por su parte, la variación (mediana) de la concentración sérica de PSA a los días 14 y 28 fueron del 64,6 y 82,3% (D80), 63,4 y 84,9% (D160) y 17,9 y 66,7% (L). Por otro lado, la proporción de pacientes que experimentaron un incremento de los valores de PSA $\geq 50\%$ desde su nadir (valor mínimo alcanzado)¹ fue del 8% (D80), 13% (D160) y 13% (L). Finalmente, la frecuencia mediana de episodios diarios de sofocos fue de 1,07 (D80), 1,00 (D160) y 1,06 (L), siendo la intensidad media² de 1,37 (D80), 1,46 (D160) y 1,59 (L).

En una extensión a cinco años (Crawford, 2014) se incluyó a 126 pacientes tratados con D80 y 125 con D80, manteniéndose este mismo tratamiento; por su parte, 69 pacientes tratados durante el primer año con leuporelina (L), fueron cambiados a D80 y 65 a D160. Los resultados mostraron que el riesgo de progresión de la PSA disminuyó entre los pacientes que pasaron de leuporelina a degarelix (de 0,20 a 0,09; $p = 0,002$), pero no varió entre los que ya estaban siendo tratados con degarelix. Particularmente, entre los pacientes que habían tenido unos niveles basales > 20 ng/ml de PSA se observó una variación de 0,38 a 0,19 ($P = 0,019$).

Por otro lado, un meta-análisis realizado con tres ensayos clínicos comparativos de 12 o más semanas de duración con degarelix vs. una combinación de goserelina y bicalutamida ($n = 466$ pacientes) para reducir los síntomas urológicos (retención urinaria, volumen prostático, etc.) y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Cui, 2014), se observó una significativa diferencia en la puntuación de IPSS (International Prostate Symptom Score) favorable al degarelix de -1,85

(IC_{95%} -2,97 a -0,72) que, en el caso de aquellos con puntuaciones basales de IPSS ≥ 13 fue de -2,68 (IC_{95%} -4,57 a -0,78).

Desde el punto de vista de la **seguridad clínica**, el degarelix presenta un perfil toxicológico plenamente compatible con sus características farmacológicas y vía de administración, resaltando la incidencia de sofocos (26% vs. 21% con leuporelina) y de dolor/induración en el punto de inyección (29 vs. $< 1\%$). Otros eventos adversos observados con una incidencia diferente ($\geq 3\%$) son: piroxia (5 vs. 2%), edema periférico (2 vs. 5%), escalofríos (4 vs. 0%), dolor torácico (< 1 vs. 3%), infecciones/infecciones (20 vs. 24%), artralgia (4 vs. 9%), retención urinaria (1 vs. 4%) y disfunción eréctil (1 vs. 4%).

La incidencia de eventos adversos graves fue del 11%, en comparación con el 14% con leuporelina, debidas fundamentalmente a alteraciones cardíacas (2 vs. 5%) y trastornos urológicos y renales (2 vs. 3%). La discontinuación del tratamiento por cualquier motivo fue del 19 vs. 14%, aunque la inducida por eventos adversos fue del 5,8 vs. 1,5%.

ASPECTOS INNOVADORES

Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas o gonadorelina (GnRH). Se une de forma competitiva y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH, disminuyendo rápidamente la liberación de gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona folículoestimulante) y, con ello, reduce drásticamente la secreción testicular de testosterona. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

Los datos clínicos contrastados indican que el degarelix efectivamente provoca una drástica y rápida caída de los niveles de FSH, LH y testosterona, hasta alcanzar valores similares a los obtenidos con la castración quirúrgica ($< 0,5$ ng/ml de testosterona), manteniéndolos así durante todo el tratamiento. En este sentido, no es inferior a la leuporelina y, posiblemente, otros agonistas de GnRH.

¹ Medido en dos ocasiones consecutivas separadas, al menos, por dos semanas.

² Graduado entre 1 (leve) y 4 (muy intenso).

Presenta un perfil de seguridad previsible, ligado claramente a descenso de los niveles de testosterona, aunque peor tolerancia local (dolor/induración) que la leuprorelina y una incidencia ligeramente superior de sofocos. Sin embargo, por el contrario, el degarelix se asocia con una menor incidencia de trastornos cardíacos (incluyendo dolor torácico ligado a isquemia coronaria); con todo, la suspensión del tratamiento por eventos adversos graves fue más habitual con degarelix (5,8%) que con leuprorelina (1,5%) en el ensayo clínico de fase 3 (Klotz, 2008).

Aunque en términos farmacológicos estrictos, el degarelix representa el primer miembro de la serie de antagonistas selectivos de receptores de gonadotropina (GnRH o LHRH), en la práctica clínica su comportamiento es muy similar al que desarrollan los agonistas o *superagonistas* de GnRH, como la leuprorelina, goserelina o triptorelina, entre otros.

Es cierto que estos últimos provocan una estimulación inicial de dichos receptores, provocando un incremento temporal de los niveles de FSH, LH y testosterona (*flare up*), antes de desensibilizar dichos receptores y actuar, *de facto*, como antagonistas de los mismos.

Atendiendo a esta peculiaridad, algunos datos parecen apuntar que el degarelix podría producir un mejor control de los síntomas urológicos y renales asociados al cáncer prostático y mejorar la calidad de vida de los pacientes, previniendo los efectos (*flare up*) del pico inicial de testosterona y reduciendo el relativo riesgo cardíaco de los (super)agonistas de GnRH; sin embargo, se ha cuestionado la metodología analítica empleada obtener estas conclusiones (Kimura, 2015).

El NICE (2015) ha indicado que el degarelix es beneficioso para evitar el brote de testosterona, lo que podría ser de gran interés en las personas con metástasis vertebrales, algunos

de los cuales se pueden desarrollar compresión de la médula espinal; de hecho, podría haber una relación entre el brote de testosterona cuando comience el tratamiento hormonal y la compresión de la médula espinal. En este sentido, el riesgo de compresión de la médula espinal podría ser menor en las personas que usen degarelix en comparación con agonistas de GnRH porque degarelix no produce el brote inicial en los niveles de testosterona. Sin embargo, el NICE llegó a la conclusión de que no es posible identificar de forma fiable y definir con precisión un subgrupo de pacientes que se enfrentan a un mayor riesgo de desarrollar la compresión de la médula espinal de la población más amplia de pacientes con metástasis vertebrales de la próstata.

Por todo lo indicado, no parece que el degarelix aporte aspectos innovadores significativos con relación a los agonistas de GnRH actualmente disponibles.

VALORACIÓN

DEGARELIX

► FIRMAGON® (Laboratorio)

Grupo Terapéutico (ATC): L02BX. TERAPIA ANTITUMORAL Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Antagonistas hormonales y sustancias relacionadas: otros.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.



BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schröder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology*. 2014; 83(5): 1122-8. doi: 10.1016/j.urol.2014.01.013.
- Cuéllar Rodríguez S. Cloruro de radio [²²²Ra] (Xofigo®) en cáncer de próstata. *Panorama Actual Med*. 2015; 39(382): 280-8.
- Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y. Degarelix versus goserelin plus bicalutamide therapy for lower urinary tract symptom relief, prostate volume reduction and quality of life improvement in men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014; 93(2): 152-9. doi: 10.1159/000356272.
- European Medicines Agency (EMA). Firmagon®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/H/C/986*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000986/WC500023256.pdf
- International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012; Prediction for 2015. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
- Kimura T, Sasaki H(1), Akazawa K, Egawa S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: A real advantage? *Urol Oncol*. 2015; 33(7): 322-328. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.04.013.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, 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 Int*. 2008; 102(11): 1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Degarelix for treating advanced hormone-dependent prostate cancer (may 2015). <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag352/resources/prostate-cancer-advanced-hormone-dependent-degarelix-depot-appraisal-consultation-document2>