PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 028-2022

GOSERELINA 10.8 MG/ML

Implante en jeringa prellenada

CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Mayo del 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso ***- DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - URM

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – URM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Goserelina 10.8 mg/mL implante para el tratamiento de Cáncer de próstata metastásico. Evaluación de tecnología sanitaria N° 028-2022. Lima, Mayo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA 5

b. CLASIFICACIÓN 6

c. EPIDEMIOLOGÍA 8

d. TRATAMIENTO HABITUAL 9

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR: GOSERELINA IMPLANTE 10.8 mg 11

a. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA 11

b. FARMACODINAMIA 11

c. MECANISMOS DE ACCIÓN 11

d. DOSIS 11

VI. TRATAMIENTO CON GOSERILINA 12

a. SUMARIOS 12

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 13

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 16

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO 17

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS) 14

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 19

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS 19

b. ENSAYOS CLINICOS 20

c. FICHAS TÉCNICAS 21

IX. ESTATUS REGULATORIO 24

a. AGENCIAS REGULADORAS 24

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (LME-OMS) 24

X. COSTOS 24

XI. RESUMEN **26**

XII. CONCLUSIÓN **28**

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro) solicita la inclusión del producto farmacéutico Goserelina 10,8mg implante, a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas, el mismo que será usado para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico. En la solicitud, la institución reporta tener 20 casos al año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Goserelina
Formulación propuesta para revisión	Goserelina 10,8mg implante
Verificación de Registro Sanitario (RS):	2 RS vigentes
Alternativas de PNUME	Triptorelina

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La presente Revisión Rápida se sustenta en evidencia científica disponible, actualizada y de buena calidad metodológica (validez interna y externa). Para conseguir tal fin, se diseñó la siguiente estrategia de búsqueda de información

a. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta clínica solicitada fue la siguiente

¿En pacientes con cáncer de próstata metastásico, el tratamiento con goserelina es más eficaz, seguro y de menor costo en comparación con la Orquiectomía o Triptorelina?

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Transformación de la pregunta clínica en pregunta de investigación

Para realizar una búsqueda especifica y selectiva de toda la información científica disponible, los principales términos de la pregunta clínica se usaron en el siguiente acrónimo denominado PICO: Población, Intervención a evaluar, Comparador y Outcome (por sus siglas en ingles de resultados o respuesta al tratamiento).

P	Pacientes Cáncer de próstata metastásico
I	Goserelina
C	Orquiectomía, Triptorelina
O	Sobrevida global, eventos adversos y calidad de vida

Tipos de estudios:
Los estudios a incluir en la presente revisión, se eligieron de acuerdo a la Pirámide jerárquica de evidencia científica propuesta por Haynes[1] y se consideró los siguientes:

- Sumarios y guías de práctica clínica basada en evidencia con evaluación de su calidad.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados de fase III
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, casos y control, descriptivos)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de estudios de cohorte o casos y control

Fuentes de información:
Se consultaron las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda:
Se limitó a estudios publicados hasta mayo 2022. No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CANCER DE PROSTATA METASTASICO

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA[2]

El cáncer de próstata, es un tumor maligno de origen glandular, tiende a diseminarse a lo largo de la superficie capsular y puede invadir las vesículas seminales, el tejido peri prostático y, finalmente, el cuello de la vejiga. La diseminación posterior puede ser a los espacios peri neurales, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, dando como resultado metástasis hematógenas.

En un estudio de autopsias de hombres con cáncer de próstata se detectaron metástasis hematógenas en el 35 % de los pacientes, siendo la afectación más frecuente ósea (90%), luego pulmón (46%), hígado (25%), pleura (21%) y suprarrenales (13 %).

[1] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[2] BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022

Se desconoce la etiología exacta, sin embargo, se han identificado factores condicionantes que incluyen:

- Dieta rica en grasas
- Factores genéticos. - Es más prevalente en hombres con antecedentes familiares positivos de cáncer de próstata. La base genética hereditaria aún no está clara, sin embargo, se han implicado mutaciones de la línea germinal específicas (HOXB13), mutaciones de la línea germinal asociadas con otros cánceres (mama, ovario, colorrectal hereditario sin poliposis [síndrome de Lynch]) y mutaciones BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, MLH1, MSH2, PMS2, y MLH6.
- Factores étnicos
- Influencia hormonal. - Existe evidencia contradictoria con respecto al impacto de la influencia hormonal en la causa directa del cáncer de próstata.

Los pacientes a menudo son asintomáticos al momento de la presentación y la sospecha inicial surge después de la detección con antígeno prostático específico (PSA) y examen rectal digital (DRE). En algunos casos, los pacientes pueden presentar síntomas y signos de obstrucción urinaria, una biopsia confirma el diagnóstico y ayuda a la clasificación. La estadificación se determina mediante estudios de imagen y biopsias cuando esté indicado.[2]

Es una enfermedad heterogénea tanto desde el punto de vista epidemiológico como genético. La interacción entre la genética, las influencias ambientales y sociales hace que las estimaciones de la tasa de supervivencia específicas a la raza disminuyan dando como resultado diferencias observadas en la epidemiología del cáncer de próstata en diferentes países.[3]

En los últimos años, la incidencia del cáncer de próstata ha disminuido, probablemente como resultado de la disminución en la detección mediante el antígeno prostático específico (PSA). Un mejor uso del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata potencialmente fatal, de imágenes y biomarcadores, debería disminuir el riesgo de sobre detección, que junto con el uso de la vigilancia activa en pacientes apropiados reduciría el sobretratamiento y preservar la disminución de la mortalidad por cáncer de próstata[4].

Comúnmente se ha reportado en hombres sobre los 50 años[2]. La tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 98%. La tasa de mortalidad comparativamente baja sugiere que existe mayor conciencia pública con la detección y el tratamiento más temprano, sin embargo, se complica por problemas relacionados con la detección, sesgo de anticipación y detección de cánceres indolentes.[4]

El cáncer de próstata que se disemina a los ganglios linfáticos regionales o que ha hecho metástasis en los huesos o en otras áreas, no es curable actualmente solo es susceptible de terapia paliativa, como la terapia de supresión de andrógenos.[5]

b. CLASIFICACIÓN

Según el estadio de la enfermedad generalmente se clasifica[6]:

- Enfermedad localizada que se limita a la glándula prostática (localizada, estadio T1-2, N0, M0)

[3] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L,Adegoke A, and Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Molecules. 2022 Sep; 27(17): 5730.
[4] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Version 04-2022. May 10 2022.
[5] Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S, Meerpohl JJ, Blümle A, Schmucker C, Mayer B, Kunath F. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8.
[6] Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, Wullich B, Meerpohl JJ. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone–releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

- Enfermedad avanzada que se diseminó localmente fuera de la glándula prostática (localmente avanzado, estadio T3-4, N0, M0),
- Enfermedad diseminada a ganglios linfáticos regionales (local a regionalmente avanzado, estadio T1-4, N1, M0)
- Metástasis a huesos y/o a otras áreas (avanzado, estadio T1- 4, N0-1, M1).

Entre otras clasificaciones se incluyen:

- El Sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8.ª edición). Este sistema describe la extensión de la enfermedad según los siguientes factores anatómicos[7]:
    - Tamaño y extensión del tumor primario (T) (evaluado clínicamente [cT] y patológicamente [pT]);
    - Compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N) (evaluado clínicamente [cN] y patológicamente [pN]);
    - Presencia o ausencia de metástasis a distancia (M).

Los factores de pronóstico no anatómicos (p. ej., nivel sérico de antígeno prostático específico e histología/biopsia del tumor primario) se utilizan para complementar la estadificación.

- Clasificación de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) por grupos de riesgo[7]
    - Riesgo muy bajo
    - Riesgo bajo
    - Riesgo intermedio favorable
    - Riesgo intermedio desfavorable
    - Alto riesgo
    - Riesgo muy alto

- Estadificación TNM y categorización de grupos según grado de Gleason, según el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/Unión para el Control Internacional del Cáncer [UICC]).[8] Este sistema es considerado el estándar para el cáncer de próstata recién diagnosticado, incorpora la extensión anatómica de la enfermedad según el tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N), las metástasis a distancia (M), el PSA sérico previo al tratamiento y la categorización en grupos según grado histológico, basado en la puntuación de Gleason. Estas categorías se combinan con la edad del paciente, la esperanza de vida, la condición médica general (estado funcional y comorbilidades), la presencia o ausencia de síntomas y las preferencias del paciente para tomar decisiones sobre el tratamiento óptimo para un paciente individual.

Clasificación por Grupos de estadios pronósticos TNM para el cáncer de próstata AJCC UICC 8ª edición [8]

T	N	M	PSA	Grado de Grupo	Grupo de escenario
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I

[7] BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022
[8] Klein E, Vogelzang N, Lee R, Richie J, and Savarese D. Cáncer de próstata localizado: estratificación del riesgo y elección del tratamiento inicial. UpToDate. Agosto 2022

cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	CII
T1-2	N0	M0	<20	4	CII
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Ningún	1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Ningún	5	IIIC
Cualquier T	N0	M0	Ningún	Ninguno	IVA
Cualquier T	N1	M1	Ningún	Ninguno	IVB

TNM: tumor, ganglio, metástasis; AJCC: Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer; UICC: Unión para el Control Internacional del Cáncer; PSA: antígeno prostático específico.

Los tumores según grado de Gleason primarios y secundarios, se agrupan en cinco categorías:

Sistema de clasificación de grupos según grado Gleason - Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)[9]

grupo de grado	Puntuación y patrón de Gleason
1	Grado 6 (3+3)
2	Grado 7 (3+4)
3	Grado 7 (4+3)
4	Grado 8 (4+4, 3+5 o 5+3)
5	Grado 9 o 10 (4+5, 5+4 o 5+5)

c. EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de GLOBOCAN 2020:

- A nivel mundial en los principales países, se diagnosticaron más de 1,4 millones de nuevos casos. La tasa de incidencia bruta fue de 36 por 100 000 hombres y la tasa de incidencia estandarizada por edad (ASIR) fue de 30.7 por 100 000 hombres.

- Los datos por continentes mostraron que las ASIR en Europa, América Latina y el Caribe, América del Norte y Oceanía superaron los 59 por 100 000 hombres, mientras que las ASIR en África y Asia fueron inferiores a 30 por 100 000 hombres. Sin embargo, la distribución regional de la tasa de mortalidad estandarizada por edad (ASMR) fue bastante diferente, con la tasa más alta en África, seguida de América Latina y el Caribe, Europa, Oceanía, América del Norte y Asia.
  En América Latina y el Caribe el ASMR fue de 14.2 por 100 000 hombres.

[9] Klein E, Vogelzang N, Lee R, Richie J, and Savarese D. Cáncer de próstata localizado: estratificación del riesgo y elección del tratamiento inicial. UpToDate. Agosto 2022

d. TRATAMIENTO HABITUAL

Las opciones de tratamiento del cáncer de próstata, dependen de la edad, estado general de salud y la gravedad de la enfermedad. Puede incluir una o más de las siguientes opciones: observación, cirugía, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia[10]

Terapia hormonal[11]

Tiene como objetivo reducir los niveles de las hormonas masculinas (andrógenos) o evitar que estas hormonas estimulen el crecimiento de células cancerosas de la próstata. A este tratamiento se le conoce como terapia supresora de andrógenos o ADT (por sus siglas en inglés).

En hombres sanos, los andrógenos testosterona (T) y su derivado dihidrotestosterona (DHT) son esenciales para supervivencia celular y función de la próstata. Los testículos producen la mayor parte de los andrógenos, aunque las glándulas suprarrenales, así como el cáncer de próstata en sí, pueden también producir una cantidad considerable debido a una activación excesiva de la vía de señalización de andrógenos, lo que resulta en una proliferación descontrolada de células tumorales.[12]

Existen diferentes tipos de terapia hormonal que incluyen tratamientos para reducir los niveles de andrógenos que producen los testículos, las glándulas suprarrenales y para detener la función de los andrógenos[13]

Entre los tratamientos para disminuir los niveles de andrógenos que producen los testículos se incluyen:

- Orquiectomía
- Agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)
- Antagonistas de la LHRH

Orquiectomía (castración)

Es un tipo de cirugía que consiste en extirpar los testículos, dando lugar a que la mayoría de los cánceres de próstata dejen de crecer o disminuyan por un tiempo, su principal efecto. Es similar a la terapia hormonal, sin embargo, muchos hombres tienen problemas para aceptarla.

Agonistas de LHRH

Al tratamiento con estos medicamentos se le llama castración médica, o castración química ya que reducen los niveles de andrógenos como la orquiectomía, la diferencia es que, los efectos son reversibles, una vez que se interrumpe el tratamiento.[14]

Los agonistas de LHRH conocidos también como agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), son análogos sintéticos de la GnRH natural, tienen mayor afinidad por los receptores GnRH y susceptibilidad reducida a la degradación enzimática que la molécula natural. Se unen a los receptores de GnRH en las células

[10] Medline Plus. Cáncer de próstata. Última actualización 7 marzo 2022
[11] Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019
[12] Crawford D and Heidenreich A and Lawrentschuk N and Tombal B and Antonio C and et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. 21 August 2018
[13] Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019
[14] Instituto Nacional de Cáncer INH. Terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de Próstata. 22 de febrero 2021

productoras de gonadotropina pituitaria, provocando una liberación inicial tanto de Hormona Luteinizante (LH) como de hormona estimulante del folículo (FSH), incrementando la producción de testosterona de las células testiculares de Leydig. Después de aproximadamente una semana de terapia, los receptores de GnRH son regulados a la baja, con una disminución en la producción hipofisaria de LH y FSH. La caída de la LH sérica conduce a una disminución de la testosterona sérica a niveles de castración dentro de las tres o cuatro semanas posteriores al inicio del tratamiento. El tratamiento continuo mantiene la testosterona sérica en niveles de castración. La disminución en la producción de testosterona generalmente es reversible al suspender la terapia con agonistas de GnRH. Sin embargo, la producción de testosterona no siempre regresa a los niveles iniciales y puede estar relacionada con la duración de la terapia con agonistas de GnRH, la edad del paciente y otros factores.[15]

Fenómeno de Brote: Se presenta cuando se inicia la terapia con GnRH que produce un aumento transitorio de LH dando lugar a un aumento en la testosterona sérica, que puede estimular el crecimiento del cáncer de próstata.

Aunque es relativamente poco frecuente, puede causar un aumento del dolor óseo, la obstrucción de la vejiga u otros síntomas debido al cáncer de próstata. Por tal motivo, el tratamiento inicial con GnRH sola, está contraindicado en varones con obstrucción grave de las vías urinarias o metástasis óseas dolorosas. El fenómeno de los brotes se puede prevenir de forma eficaz mediante una terapia anti androgénica de corta duración (dos semanas), que bloquea el efecto del aumento de la testosterona sérica.

Agentes activos: los agonistas de GnRH aprobados para administración parenteral incluyen:[16]

- Leuprolida
- Goserelina
- Triptorelina
- Buserelina
- Histrelina

Estos agentes se presentan en formulaciones de depósito. Inicialmente estaban disponibles para suprimir los niveles de testosterona durante aproximadamente un mes, actualmente hay disponibles formulaciones de acción aún más prolongada que se administran cada tres meses y se usan comúnmente[16]. Se administran mediante inyección o se colocan como implantes pequeños debajo de la piel. Dependiendo del medicamento usado, pueden administrarse desde una vez al mes hasta una vez por año.[17]

Tratamiento de cáncer de próstata metastásico

La mayoría de los cánceres que se han propagado a órganos distantes no se pueden curar, pero se pueden tratar. Los objetivos del tratamiento son mantener la enfermedad bajo control por tanto tiempo como sea posible y mejorar la calidad de vida.[17]

La terapia de privación de andrógenos (ADT) es el pilar del tratamiento inicial. El desarrollo de nuevas terapias sistémicas ha llevado a su uso en combinación para la

[15] Lee R, Smith M, Vogelzang N, Lee R, Richie J and Savarese D. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer. UpToDate Aug 2022
[16] Lee R, Smith M, Vogelzang N, Lee R, Richie J and Savarese D. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer. UpToDate Aug 2022
[17] Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019

terapia inicial, sin embargo, solo hay datos limitados de ensayos clínicos que comparan las diferentes combinaciones, al menos tres metaanálisis en red que comparan enfoques combinados (incluido ADT más docetaxel) han llegado a conclusiones dispares.[16]

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR: GOSERELINA IMPLANTE 10.8 mg

a. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Goserelina, es un decapéptido sintético análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).[17] Pertenece al grupo farmacoterapéutico: análogos hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: L02AE03[18].

Goserelina de 10.8 mg fue diseñado para implantación subcutánea con liberación continua durante un período de 12 semanas (tres meses), se presenta en una jeringa precargada de un solo uso.[19]

Goserelina implante de 10.8 mg trimestral, fue aprobado por la FDA en 1996, para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado, en base a dos estudios controlados en los que se observó un efecto fármaco dinámicamente similar en términos de supresión de la testosterona sérica al obtenido con el implante de goserelina 3.6 mg.[19]

b. FARMACODINAMIA

Después de la administración, Goserelina produce un aumento inicial en los niveles séricos de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) con aumentos posteriores en los niveles séricos de testosterona. La administración crónica conduce a la supresión sostenida de las gonadotropinas hipofisarias y, en consecuencia, los niveles séricos de testosterona caen dentro del rango normalmente observado en hombres castrados quirúrgicamente aproximadamente 21 después del inicio de la terapia. Esto conduce a la regresión de los órganos sexuales accesorios.[19]

En cuanto a la supresión de testosterona, la administración de un único implante de goserelina trimestral 10,8 mg es similar a la administración secuencial de 3 dosis de goserelina 3,6 mg[20].

c. MECANISMOS DE ACCIÓN

Actúa como un inhibidor de la secreción de gonadotropina hipofisaria cuando se administra en la formulación biodegradable. En estudios con animales e in vitro, la administración de goserelina resultó en la regresión o inhibición del crecimiento del tumor **mamario** de rata inducido por dimetilbenzantraceno (DMBA), sensible a las hormonas, y del tumor de próstata Dunning R3327.[21]

d. DOSIS[20]

Goserelina implante 10,8 mg es administrado mediante inyección por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

[18] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Ficha Técnica del Producto. Febrero 2020
[19] Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant) 10.8 mg. Label 2013
[20] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Ficha Técnica del Producto. Febrero 2020
[21] Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant) 10.8 mg. Label 2013

La AEMPS, recomienda tener precaución al administrar la inyección en la pared abdominal anterior, debido a la proximidad de la arteria epigástrica inferior subyacente y a sus ramificaciones.

VI. TRATAMIENTO CON GOSERELINA

Las recomendaciones de sumarios y guías de práctica clínica sobre el uso de Goserelina en el tratamiento de Cáncer de próstata metastásico se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice[22]

La recomendación de este sumario establece un tratamiento inicial con terapia de supresión de andrógenos (ADT) que incluye un agonista o antagonista de la LHRH, que puede combinarse con docetaxel o un antiandrógeno de segunda generación.

No recomienda a favor de una de las opciones del agente agonista sobre otro y en relación a la orquiectomía indica que, es raramente usado.

UpToDate[23]

Este sumario no recomienda un agente específico para la ADT. En relación a la ADT señala que es el pilar del tratamiento sistémico inicial para el tratamiento con cáncer de próstata avanzado sensible a castración (CSP). Sin embargo, el enfoque difiere según la extensión de la enfermedad.

Con respecto a elección de agente indica:

- ADT se puede lograr mediante orquiectomía quirúrgica (castración) o castración médica, usando un agonista o un antagonista de GnRH. La elección está impulsada por la preferencia del paciente y otras circunstancias.
- La castración médica, usando un agonista o un antagonista de GnRH, cualquier de los enfoues es aceptable.
- Si se elige la castración médica, la forma de tratamiento más utilizada es la inyección de depósito de un agonista de GnRH cada tres meses.
- Si se elige un agonista de GnRH para la terapia inicial, generalmente se prescribe un antiandrógeno durante las primeras dos a cuatro semanas para prevenir un brote de la enfermedad debido al aumento transitorio de los niveles de testosterona.

Dynamed[24]

Las opciones primeras línea para la terapia de supresión androgénica (ADT) incluyen orquiectomía, agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o antagonista de la LHRH (recomendación fuerte). No establece preferencia de una terapia sobre otra.

[22] BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022.
[23] Lee R, Smith M, Vogelzang N, Lee R, Richie J and Savarese D. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer. UpToDate Aug 2022.
[24] DynaMed. Management of Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer. EBSCO Information Services. Accessed May 21, 2022. https://www.dynamed.com/management/management-of-hormone-sensitive-metastatic-prostate-cancer

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Asociación Americana de Urología (AUA) / Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) / Sociedad de Oncología Urológica (SUO)[25]

Esta GPC establecen el uso de las siguientes opciones para la ADT:
- Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)
- Antagonistas de la LHRH
- Orquiectomía
  (Recomendación fuerte; Nivel de evidencia: Grado B)

Con estas opciones de tratamiento se pueden lograr niveles de testosterona <50 ng/dL (valor umbral de castración). Se consideran equivalentes en el control del cáncer, aunque nunca se han comparado en grandes Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). El uso de la supresión de andrógenos para el manejo de cáncer de próstata metastásico hormono sensible, ha sido el tratamiento estándar desde su descubrimiento por Huggins y colegas en la década de 1940.

Asociación Europea de Urología / Asociación Europea de Medicina Nuclear / Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología / Sociedad Europea de Radiología Urogenital / Sociedad Internacional de Urología y Patología / Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG)[26]

En esta GPC sobre el tratamiento de Cáncer de próstata metastásico, refieren, la terapia de supresión de andrógenos ha sido el estándar de cuidado (SOC) durante más de 50 años. No hay evidencia de alto nivel a favor de un tipo de tratamiento específico para los resultados oncológicos que incluyen orquiectomía, agonista o antagonista de la LHRH.

Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)[27]

Recomienda la ADT en monoterapia en los siguientes casos:
- En pacientes que no son aptos para abiraterona, apalutamida, enzalutamida y docetaxel [III, A].
- Para hombres que comienzan con ADT
- En el manejo para prevenir la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer.

Sociedad Americana de Oncología (ASCO)[28]

En relación a las opciones de tratamiento inicial señala que cada uno de los siguientes fármacos: Docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida, cuando se administra con ADT, constituyen cuatro opciones de tratamientos del cuidado estándar para el cáncer de próstata metastásico sin castración.

No recomiendan el uso de cualquiera de estos agentes en una combinación particular o en una serie particular (Tipo: basado en evidencia, relación beneficios-daños

[25] Lowrance W, Breau R, Chou R, Chapin B, Crispino T and et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO. Guideline PART I. The Journal of Urology. Vol. 205, 14-21, January 2021.
[26] Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, De Santis M, Gillessen S and et al. Prostate Cancer. European Association of Urology 2022.
[27] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Volume 31-Issue 9 - 2020
[28] Virgo K, Rumble B, Wit R, Mendelson D, Smith T and et al. Initial Management of Non castrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 39:1274-1305. 2021 by American Society of Clinical Oncology

desconocida; Calidad de la evidencia: no hay evidencia disponible; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Red Nacional Integral del cáncer (NCCN)[29]

La administración de la ADT depende de la presencia de metástasis a distancia.
La ADT para el cáncer de próstata sin castración previa se puede lograr mediante las siguientes opciones de tratamiento:

- En monoterapia:
  Orquiectomía bilateral
  Agonista de LHRH
  Antagonista de LHRH

- En combinación:
  Agonista de LHRH más un antiandrógeno de primera generación.
  Abiraterona o docetaxel a la orquiectomía o al agonista de LHRH o al antagonista de LHRH para la enfermedad en estadio M1.

La castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno se conoce como bloqueo androgénico combinado. Ningún estudio prospectivo aleatorizado ha demostrado una ventaja de supervivencia con el bloqueo androgénico combinado sobre el uso en serie de un agonista LHRH y un antiandrógeno.

Los agonistas de LHRH y los antagonistas de LHRH parecen igualmente efectivos en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (AHRQ) 1999[30], realizó una ETS en base a una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios sobre la efectividad relativa de estrategias alternativas para la supresión de andrógenos como tratamiento del cáncer de próstata avanzado, entre las evaluaciones se incluyó la eficacia relativa de los métodos disponibles para la monoterapia (orquiectomía, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] y antiandrógenos). Los resultados de interés fueron sobrevida global, sobrevida específica por cáncer, sobrevida libre de progresión, tiempo hasta el fracaso del tratamiento, efectos adversos y calidad de vida. Los principales resultados fueron los siguientes:

<u>Estudios incluidos</u>

Se seleccionaron 24 ensayos controlados que asignaron al azar a más de 6600 pacientes al tratamiento con diferentes monoterapias para el cáncer de próstata avanzado. De los 24 ensayos 10 evaluaron agonistas de la LHRH, de los cuales cinco investigaron goserelina que incluyeron 2 estudios que compararon goserelina con orquiectomía en un total de 608 pacientes asignados al azar (Kaisary, Tyrrell, Peeling et al., 1991 y Vogelzang, Chodak, Soloway et al., 1995).

[29] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Version 04-2022. May 10 2022.
[30] Aronson N, Seidenfeld J, Samson D, Albertson P, Bayoumi A, and et al. Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 4. Agency for Healthcare Research and Quality-Estados Unidos1999 May.Report No.: 99-E0012

En los 10 estudios que evaluaron agonistas de LHRH, se observó cierta variabilidad menor entre los ensayos en cuanto a las dosis, los esquemas de administración y las formas de dosificación de los agonistas de la LHRH utilizados (inyección diaria versus preparaciones de depósito administradas mensualmente, cada 3 meses o cada 4 meses). Sin embargo, en todos los casos, estudios clínicos previos que compararon dosis o formas de dosificación mostraron que todos los regímenes utilizados en los 10 ensayos redujeron de manera confiable las concentraciones séricas de testosterona a niveles de castración entre 1 y 3 semanas después de que se inició el tratamiento y mantuvieron esos niveles mientras continuaba el tratamiento.

Sobrevida Global

En los resultados SG de los estudios que evaluaron goserelina en comparación a Orquiectomía no se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en un seguimiento a los dos años (Kaisary et al, p=0.33) y a los 5 años (Vogelzang p=0.42).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de SG de los dos estudios.

Estudio	Control (C)	Tratamiento (T)	No en riesgo		Mediana SG		SG 1°año		SG 2°año		SG 5°año		HR IC 95% 2años	p
			C	T	C	T	C %	T %	C %	T %	C %	T %		
Kaisary, Tyrrell, Peeling et al., 1991	Orquiectomía	Goserelina 0.25 mg daily ,3.6 mg sc 28 days	144	148	23.9	26.4	78	78	51	55				0.33
Vogelzang, Chodak, Soloway, et al; 1995	Orquiectomía	Goserelina mg sc 28 days	145	138	31.3	27.4	93	79	63	59	27	27	1.12 (0.85-1.49)	0.42

Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CCOHTA)[31] 2003, realizó una ETS con el objetivo de revisar la evidencia clínica sobre el uso de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LA) en comparación con Antiandrógenos (AA), dietilestilbestrol (DES), orquiectomía o farmacoterapia combinada (LA más AA) en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. En esta Evaluación se incluyeron todos los ECA que reportaron en al menos un brazo de tratamiento, la eficacia de buserelina, goserelina o leuprolida en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado. Los comparadores de tratamiento incluyeron farmacoterapia sola o en combinación con otras opciones farmacológicas y orquiectomía. La orquiectomía se incluyó como el estándar histórico con el que se compararon las farmacoterapias. Los resultados clínicos evaluados fueron: respuesta objetiva, Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Progresión. Los principales resultados fueron los siguientes.

[31] Iskedjian M, Hemels M, Einarson TR, Vicente C, Iscoe N, Fleshner N. Review of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in non-adjuvant therapy for advanced prostate cancer. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no 44

Estudios incluidos

Se incluyeron dos estudios que compararon Goserelina con Orquiectomía: Kaisary and et al (1991), y Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS (1995, US). Los resultados de SG de los estudios incluidos que evaluaron Goserelina y Orquiectomia se muestran en la siguiente tabla:

Estudio Año y lugar	**Diseño**	**Sobrevida Global**	
Kaisary (1991, UK,Irlanda	Randomizado de etiqueta abierta	Goserelina n=148 1 año 77% 2 año 54% 3 año 39%	Orquiectomia n=144 1 año 77% 2 año 52% 3 año 27%
Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS (1995, US)	Randomizado de etiqueta abierta	Goserelina n=98 1 año 81% 2 año 60% 3 año 38% 4 años 31% 5 años 28%	Orquiectomia n=97 1 año 96% 2 año 64% 3 año 48% 4 años 33% 5 años 28%

Sobrevida Global

El estudio de Kaisary and et al, reportó tasas de SG para los años 1, 2 y 3 y el estudio de Vogelzang NJ, and et al, durante cinco años. Con los dos estudios se realizó un metaanálisis mediante un modelo de efectos aleatorios para calcular la diferencia de riesgo entre goserelina y la orquiectomía durante los tres primeros años. Los resultados del metaanálisis fueron los siguientes:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre goserelina y orquiectomía en el año 1: RAR: -8 % (95 % IC: -23 % al 7 %)], año 2: RAR: 2 % (95 % IC: -6 % a 9 %)] y año 3: RAR: 1% (IC 95%: -21% a 23%).
- No se observaron diferencias significativas entre goserelina y orquiectomía en el estudio de Vogelzang NJ, and et al, en el año 4 RAR: -2 % (IC 95 %: -15 % a 10 %) y en el año 5 RAR: -0,3 % (IC 95% -13% a 12%).

En la siguiente tabla se muestra los resultados del metaanálisis de SG de los 3 primeros años expresados en Odds Ratio.

Treatment	N (n)	Year 1 Rate (95% CI)	Homogeneity (p value)	Year 2 Rate (95% CI)	Homogeneity (p value)	Year 3 Rate (95% CI)	Homogeneity (p value)
Goserelin	2 (246)	0.875 (0.674 to 1.0)	28.16 (<0.01)	0.538 (0.421 to 0.656)	3.65 (0.056)	0.386 (0.325 to 0.447)	0.05 (0.821)
Orchiectomy	2 (241)	0.867 (0.683 to 1.0)	21.61 (<0.01)	0.577 (0.461 to 0.693)	0.341 (0.065)	0.375 (0.166 to 0.584)	11.57 (<0.01)
OR (LA versus orchiectomy)		1.05 (0.62 to 1.76)	0.33 (0.563)	0.86 (0.60 to 1.22)	0.001 (0.955)	1.14 (0.79 to 1.64)	6.60 (0.010)

CI=confidence interval, N=number of studies, n=number of patients, OR=odds ratio for goserelin-orchiectomy.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática de información científica ha permitido evidenciar lo siguiente:

- No se encuentran disponibles estudios que comparen Goserelina implante de 10.8 mg trimestral con orquiectomía o algún otro agonista LHRH para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.

- Se encontró una Revisión Sistemática realizada por Samson D and et al (2002) sobre el reporte retiros por eventos adversos y el estudio de costo efectividad realizado por Iannazzo and et al (2011) en los que se citan estudios que han evaluado goserelina 10.8 mg implante trimestral entre las opciones de los agonistas de LHRH, sin embargo, no están referenciados por lo que no fue posible recuperarlos.
- Los estudios disponibles que evalúan la eficacia clínica de goserelina en el tratamiento de cáncer de próstata se refiere al implante de 3.6 mg administrado cada 28 días**.**
- Las agencias reguladoras de medicamentos han establecido que el implante de 10.8 mg trimestral tiene similar efecto en la reducción del nivel de testosterona que el implante de 3.6 mg administrado cada 28 días, estableciendo equivalencia terapéutica
- Las revisiones sistemáticas y los sumarios atribuyen igual eficacia clínica para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico avanzado entre los agentes agonistas de LHRL

A fin de evaluar la eficacia clínica de goserelina en comparación a orquiectomía se presenta continuación, la evidencia disponible para esta comparación referida a goserelina de 3.6 mg implante administrado cada 28 días.

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Food and Drug Administratión (FDA)[32]. – Aprobó goserelina 10.8 mg implante trimestral para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en base a dos ensayos clínicos controlados que incluyeron 160 pacientes con cáncer de próstata avanzado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un implante de goserelina de 3,6 mg cada cuatro semanas o un solo implante de goserelina de 10,8 mg cada 12 semanas. La supresión media de testosterona sérica fue similar entre los dos brazos. Las caídas de PSA a los tres meses fueron del 94 % en los pacientes que recibieron el implante de 10,8 mg y del 92,5 % en los pacientes que recibieron tres implantes de 3,6 mg.

Se aceptó una variabilidad del 20% en los niveles bajos de testosterona en los estudios clínicos realizados con goserelina 10.8 mg de depósito.

Con estos resultados la FDA consideró que se espera obtener un resultado clínico similar al producido con el uso del implante de 3,6 mg administrado cada 28 días con el implante de goserelina 10.8 mg administrado cada 12 semanas (84 días).

Clinical Trial Gov. EEUU. - Se ha identificado un ensayo clínico que está en seguimiento con registro NCT 03678, denominado "Terapia sistémica estándar con o sin tratamiento definitivo en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico". Un estudio de fase III, abierto y entre las intervenciones a evaluar considera a goserelina y orquiectomía. El estudio se inició el 17 de setiembre de 2018 aún está reclutando pacientes, está planificado un reporte primario el 1 de abril del 2028 y la finalización del estudio para el 1 de octubre de 2031.

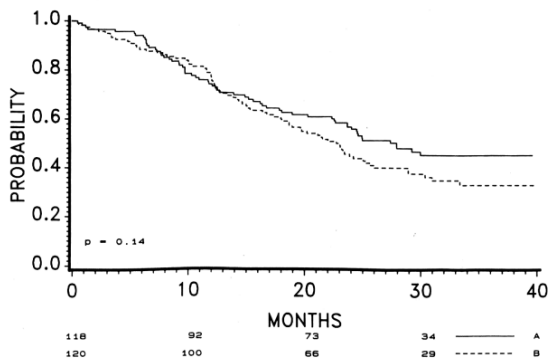
Iversen and et al (1990), realizaron un estudio de fase III con la finalidad de comparar la eficacia de orquiectomía con la de goserelina combinado con flutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, enfermedad metastásica o localmente avanzada y se asignaron aleatoriamente a orquiectomía o tratamiento con goserelina y flutamida. Dentro de la semana de la aleatorización, los pacientes asignados a la cirugía se sometieron a una orquiectomía subcapsular o total. En el grupo de tratamiento

[32] Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant. Equivalent a 10.8 mg goserelin. Professional Information Brochure 1998.

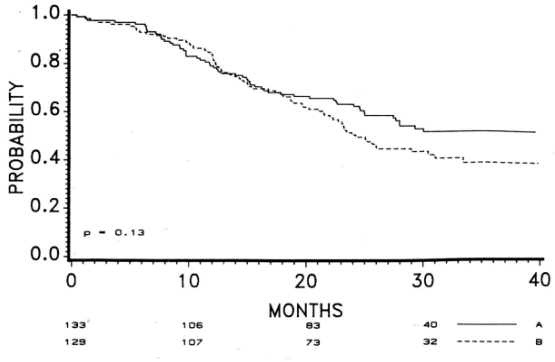
farmacológico, se administró 3,6 mg de goserelina cada 4 semanas por vía subcutánea y flutamida en tabletas, 250 mg tres veces al día. No se permitió la reducción de la dosis. Se continuó la terapia hasta progresión de la enfermedad. En todos los pacientes se intentó una duración mínima de la terapia de 3 meses. Después de la progresión de la enfermedad, los pacientes abandonaron el estudio y fueron tratados según el criterio del investigador. Todos los pacientes fueron seguidos hasta su muerte. Las medidas de resultados principales fueron la supervivencia y el tiempo hasta la progresión. Se eligió un tamaño de muestra de al menos 120 pacientes en cada grupo para proporcionar una probabilidad del 90 % de detectar un aumento del 20 % en la tasa de respuesta con un nivel de significación de 0,05. Los principales resultados fueron los siguientes:

- Un total de 264 pacientes ingresaron al ensayo desde junio de 1986 hasta diciembre de 1987 y un total de 262 pacientes fueron elegibles y evaluables para Sobrevida Global (SG) 133 en el grupo de orquiectomía y 129 en el grupo de goserelina/flutamida.
- Para la evaluación de tiempo hasta la progresión y la supervivencia global de los dos grupos sólo se incluyen en los análisis los pacientes con enfermedad metastásica (M1).
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas sobrevida global entre los dos grupos de tratamiento (p=0.14), sobrevida especifica de cáncer (p=0.13).
- La median Sobrevida global para orquiectomía fue de 27,6 meses y para goserelina más flutamida de 22,4 meses.
- La mediana de sobrevida especifica de cáncer para orquiectomía no fue alcanzada y para goserelina más flutamida fue 23,9 meses.

En los siguientes gráficos se muestran los resultados de sobrevida global y sobrevida especifica por cáncer.



A: ORCHIECTOMY B: ZOLADEX + FLUTAMIDE



A: ORCHIECTOMY B: ZOLADEX + FLUTAMIDE

Denis L.J and et al (1993), realizaron un ensayo clínico aleatorizado de fase III con la finalidad de comparar los efectos secundarios y la eficacia de orquiectomía versus goserelina más flutamida en pacientes con carcinoma de próstata metastásico. Se incluyeron pacientes menores de ochenta años con cáncer de próstata metastásico (M1a y M1b) y estado funcional según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 a 2. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir orquiectomía o goserelina 3,6 mg por vía subcutánea una vez cada cuatro semanas más flutamida 250 mg tres veces al día después de las comidas a partir del día de la primera inyección de goserelina. El tratamiento se continuó durante un mínimo de tres meses y hasta la progresión de la enfermedad siempre que fuera posible. Las medidas de eficacia del tratamiento fueron

tiempo hasta la progresión, sobrevida global y sobrevida especifica por cáncer. Los resultados fueron los siguientes:

- De un total de 327 que ingresaron en el ensayo se dispuso con información para 310 pacientes, 155 en grupo que recibió orquiectomía y 155 en el grupo de goserelina más flutamida.
- La mediana de seguimiento de los pacientes fue de aproximadamente cinco años.
- Supervivencia global. - En los pacientes que recibieron orquiectomía fallecieron 116 en y en el grupo de goserelina más flutamida fallecieron 107. La mediana de duración de la SG fue de 27,1 meses con orquiectomía y 34,4 meses con goserelina más flutamida. El HR= 0.73 IC 95% 0.56-0.95 p= 0.02
- Sobrevida especifica por cáncer. - La mediana de tiempo hasta la muerte con orquiectomía fue de 28,8 meses y 43,9 meses para la terapia con goserelina más flutamida. El HR= 0.67 0.49-0.9 p=0,007

Denis L.J and et al (1998), realizaron el reporte final de estudio realizado en 1993. Los resultados fueron los siguientes:

- La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 7,2 años.
- Sobrevida Global. - Aproximadamente el 80% de los pacientes ingresados habían fallecido, 131 en el grupo de orquiectomía y 128 en el grupo de goserelina más flutamida. La mediana sobrevida global fue de 27 meses con orquiectomía y 34 meses con goserelina más flutamida. El HR = 0.77 IC 95% 0.60, 0.99 p = 0.04
- Sobrevida especifica por cáncer de próstata. - 110 pacientes murieron en el grupo de orquiectomía y 94 en goserelina más flutamida. La mediana de sobrevida fue de 29 meses con orquiectomía y 42 meses con goserelina más flutamida. El HR=0.69 0.52, 0.90 p= 0.008
- El 7 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento fallecieron debido a una enfermedad cardiovascular.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Samson D and et al (2002),[33] realizaron una Revisión Sistemática y metaanálisis, para investigar la efectividad relativa de bloqueo androgénico combinado versus monoterapia en pacientes con carcinoma de próstata avanzado. En relación a lo eventos adversos mencionan que se le presentaron dificultades para detectar eventos poco frecuentes debido a que los ensayos eran pequeños, además presentaban inconsistencias en la medición y el reporte. Sin embargo, informaron el porcentaje de retiro de los pacientes por eventos adversos.

Dos estudios con goserelina 10.8 mg con 77 pacientes se reportó el retiro de un paciente representando 1.3%

Los reportes de los retiros de acuerdo a las intervenciones evaluadas en la presente revisión se muestran en el siguiente cuadro.

[33] Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B, Vic Hasselblad, Albertsen P, Benne Ch and et al, Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy Compared with Combined Androgen Blockade for Patients with Advanced Prostate Carcinoma. CANCER July 15, 2002 / Volume 95 / Number 2

Adverse Events Leading to Withdrawal from Therapy

Treatment	No. of studies	No. of patients	No. of withdrawals	% withdrawals
Leuprolide, 1 daily	1	268	0	0.0%
Goserelin, 3.6 1 mo	11	1679	33	2.0%
Goserelin, 10.8 3 mo	2	77	1	1.3%
Buserelin, 0.4	1	72	3	4.2%
Orchiectomy/LHRHa	28	4275	82	1.9%
Monotherapy, pooled	43	6371	119	1.9%
Orchiectomy + nilutamide, 150	2	271	38	14.0%
Orchiectomy + nilutamide, 300	3	209	24	11.5%
Orchiectomy + cyproterone acetate, 150	1	102	3	2.9%
Orchiectomy + cyproterone acetate, 300	1	20	2	10.0%
Goserelin 3.6 1 mo + flutamide, 750	5	846	94	11.1%
Orchiectomy/LHRHa + flutamide, 750	9	2804	233	8.3%
Orchiectomy/LHRHa + bicalutamide, 50	1	401	41	10.2%
Orchiectomy/LHRHa + nilutamide, 150/300	5	480	62	12.9%
Orchiectomy/LHRHa + cyproterone acetate, 150/300	2	122	5	4.1%
Combined androgen blockade, pooled	29	5255	502	9.6%

LHRHa: luteinizing hormone-releasing hormone agonist.

b. ENSAYOS CLINICOS

Denis LJ and et al,[34] realizaron un estudio de fase III, aleatorizado controlado siendo uno de los objetivos comparar los efectos secundarios del tratamiento con orquiectomía bilateral frente a una combinación de una formulación de depósito de agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH-A): acetato de goserelina (3,6 mg S.C. una vez cada cuatro semanas), y flutamida (250 mg tres veces al día), en pacientes con cáncer metastásico. Los efectos adversos que se reportaron fueron los siguientes:

- De mayor frecuencia
  En ambos brazos de tratamientos los más frecuentes fueron sofocos y ginecomastia,
  - Los sofocos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con goserelina más flutamida (68%) en comparación de los pacientes con orquiectomía (58%).
  - Ginecomastia fue más frecuente con goserelina más flutamida con un 19% (dolorosa en un 4%) frente a un 8% con orquiectomía.

- Elevación de Gamma Transaminasa (GT), Glutámica Oxaloacética Sérica (SGOT) y Transaminasa Glutámica Pirúvico sérica (SGPT). Una elevación de al menos más de 2,5 veces el límite superior normal, se observó en el 5 %, 4 % y 3 % respectivamente, de los pacientes con orquiectomía y en el 9 %, 5 % y 9 % con goserelina más flutamida.
  La diferencia con respecto al SGOT no fue significativa (p = 0,07) en ambos grupos de tratamiento.

- Modificación del tratamiento por efectos secundarios
  Se administro tratamiento adicional para controlar los sofocos en 3 pacientes que se sometieron a orquiectomía y en 14 que recibieron goserelina más flutamida.
  Se retiró flutamida por toxicidad en 11 pacientes: problemas hepática (4 pacientes), gastrointestinal (4 pacientes), aumento de peso (1 paciente), transpiración excesiva (1 paciente) y dolor (1 paciente). Se suspendió el tratamiento en 1 paciente por tromboembolismo y accidente cerebrovascular y en 2 pacientes se administró tratamiento adicional para controlar los sofocos.

Iversen and et al, (1990)[35]**,** realizaron un estudio multicéntrico de fase III (DAPROCA 86) en pacientes con cáncer de próstata avanzado para evaluar el tratamiento con

[34] Denis l, Whelan P, Carneiro de Moura j, Newling A. Bono A, and et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy a phase III EORTC Trial (308531. urology i august 1993 i volume 42, number 2
[35] Iversen P, Christensen M, Friis E, Hornbol P, Hvidt V and et al. A Phase III Trial of Zoladex and Flutamide Versus Orchiectomy in the Treatment of Patients with Advanced Carcinoma of the Prostate. CANCER September 1 Supplement 1990

orquiectomía en comparación con Goserelina combinado con flutamida. Los efectos adversos reportados fueron los siguientes:

- Molestias Gastrointestinales

En el grupo de goserelina/flutamida, el 8% presento molestias gastrointestinales persistentes, predominantemente diarrea, lo que hizo necesario suspender el tratamiento con flutamida en siete pacientes. Ambos medicamentos se suspendieron en tres pacientes. Un paciente abandonó el estudio debido a una erupción en la piel y otro debido a sofocos intensos. El tercero, un paciente de 60 años con bioquímica hepática normal al ingreso, que inicialmente respondió bien con desaparición de una metástasis supraclavicular en los ganglios linfáticos, desarrolló ictericia y fracaso después de 3 meses de terapia con Goserelina/flutamida. No había recibido ningún otro medicamento y la biopsia hepática indico daño tóxico. Después de la suspensión de ambos fármacos, el paciente se recuperó lentamente y se sometió a una orquiectomía.

- Elevación de las Transaminasas (ASAT)

En el grupo de goserelina/flutamida siete pacientes presentaron elevaciones transitorias pero significativas (> 100 U/l, límite superior normal 40 U/l) que inicialmente fueron normales típicamente ocurrieron a los 3 y 6 meses durante el tratamiento. Más tarde, todos excepto uno presentó transaminasas normales y flutamida no se suspendió en ninguno de estos pacientes.

En el grupo de orquiectomía se registró una elevación transitoria de transaminasas en tres pacientes. No se pudo establecer una correlación entre los efectos adversos clínicos y la elevación de las transaminasas.

- Testosterona sérica

En ambos grupos de estudio se encontraba en el rango de castración (<2 nmol/l).
En seis pacientes (tres de cada grupo) valores inexplicables por encima de 2 nmol/l fueron encontrados en una sola visita de seguimiento, posteriormente se normalizó al rango de castración.

En las siguientes tablas se muestran el número de muertes y eventos adversos reportados en el estudio:

Número de muertes en 148 pacientes

	Orchiectomy	Zoladex and flutamide
Prostatic cancer	58 (85)	69 (86)
Cardiovascular	4	6
Other malignancy	1	2
Infection	3	2
Suicide	1	—
Other unknown	1	1
Total	68	80

Values are no. of patients (%).

Eventos Adversos

	Orchiectomy (n = 125)	Zoladex and flutamide (n = 119)
Hot flashes	58 (54)	72 (61)
Gynecomastia	1 (1)	10 (8)
Nausea	2 (2)	8 (7)
GI disturbances	4 (3)	10 (8)*
Skin rash	1 (1)	5 (4)
Clinical liver toxicity	—	1 (1)†
Other	1 (1)	3 (3)

Values are no. of patients (%). If patients completed more than one follow-up, only adverse effects recorded at two or more visits are listed.
* In seven patients flutamide had to be discontinued because of persisting diarrhea.
† One patient developed a severe toxic hepatitis.

c. FICHAS TÉCNICAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [36]

[36] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Febrero 2020

En relación a la seguridad de Goserelina 10.8 mg (concentración trimestral) implante, se reporta la siguiente información:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe tener precaución durante la administración en la pared abdominal anterior, debido a la proximidad de la arteria epigástrica inferior subyacente y a sus ramificaciones.
- Se debe tener mayor precaución su administración en pacientes con IMC bajo y/o que están recibiendo medicación anticoagulante completa.
- Se han comunicado lesiones en el lugar de la inyección, incluyendo episodios de dolor, hematoma, hemorragia y lesiones vasculares. En casos muy raros, el error en la administración dio lugar a lesión vascular y a shock hemorrágico, los cuales requieren transfusiones de sangre e intervención quirúrgica.
- Administrar cuidadosamente en pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción ureteral o compresión medular; estos pacientes serán debidamente observados durante el primer mes de tratamiento.
- Puede causar reducción en la densidad mineral ósea. Se requiere precaución especial en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (abuso crónico de alcohol, ser fumador, tratamiento a largo plazo con anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis).
- Los pacientes con depresión conocida y con hipertensión deben ser monitorizados adecuadamente.
- Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave, por lo cual los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión.
- Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus preexistente, por lo que deberá considerarse monitorizar la glucosa en sangre.
- Durante su administración para el tratamiento de cáncer de próstata se ha observado infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Parece que el riesgo aumenta cuando se emplea en combinación con anti-andrógenos.
- Puede dar lugar a reacciones positivas en las pruebas de antidopaje.
- Puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla por frecuencia, clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC). Las frecuencias para las reacciones adversas se han calculado en base a las notificaciones durante los ensayos clínicos y la experiencia post comercialización y se definen como se indica a continuación: Muy

frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤1/100); raras (≥ 1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	**Muy raras**	Tumor hipofisario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**No conocida**	Cambios del recuento sanguíneo
Trastornos del sistema inmunológico	**Poco frecuentes**	Hipersensibilidad al medicamento
	Raras	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	**Muy raras**	Hemorragia hipofisaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Frecuentes**	Alteración de la tolerancia a la glucosa
Trastornos psiquiátricos	**Muy frecuentes**	Disminución de la libido
	Frecuentes	Cambios de humor, depresión (Tratamiento prolongado)
	Poco frecuentes	Cambios de humor, depresión (Tratamiento corto)
	Muy raras	Trastorno psicótico
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes**	Parestesia, compresión medular
Trastornos cardiacos	**Frecuentes**	Insuficiencias cardíacas, infarto de miocardio
	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	**Muy frecuentes**	Sofoco
	Frecuentes	Presión arterial anormal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**No conocida**	Embolia pulmonar, neumonía intersticial
Trastornos hepatobiliares	**No conocida**	Disfunción hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Muy frecuentes**	Hiperhidrosis
	Frecuentes	Erupción cutánea
	No conocida	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Frecuentes**	Dolor óseo
	Poco frecuentes	Artralgia

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios	**Poco frecuentes**	Obstrucción ureteral
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	**Muy frecuentes**	Disfunción eréctil
	Frecuentes	Ginecomastia
	Poco frecuentes	Sensibilidad mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Frecuentes**	Reacción en el lugar de la inyección
Exploraciones complementarias	**Frecuentes**	Disminución de densidad mineral ósea, aumento de peso

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

FDA – EE.UU.

La indicación aprobada para Goserelina 10.8 mg implante por la Food and Drug administration (FDA) es para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado[37]

España

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha aprobado a Goserelina 10.8 mg para el tratamiento del cáncer de próstata, cuando la terapia hormonal está indicada.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (LME-OMS)

Goserelina en la presentación de 10.8 mg implante, no se encuentra considerada en la 22 va LME-OMS-2021, vigente. Goserelina y triptorelina como agentes del grupo farmacoterapéutico análogos de la LHRH se considera como un equivalente terapéutico de leuprorelina para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico.

X. COSTOS

ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS

Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (AHRQ) 1999[38], realizó una un análisis económico de las estrategias de supresión de andrógenos para pacientes con cáncer de próstata avanzado. El análisis fue estructurado para evaluar los beneficios, daños y costos más importantes de las estrategias de tratamiento, incorporando los efectos sobre la calidad de vida, así como la supervivencia y las consecuencias financieras de las alternativas. El modelo se llevó a cabo desde una perspectiva social, con todos los costos y beneficios convertidos a sus términos de valor

[37] Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant) 10.8 mg. Label 2013
[38] Aronson N, Seidenfeld J, Samson D, Albertson P, Bayoumi A, and et al. Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 4. Agency for Healthcare Research and Quality-Estados Unidos1999 May.Report No.: 99-E0012

presente con una tasa de descuento de tiempo del 3 por ciento. Los resultados de la Revisión sistemática y metaanálisis que realizaron para evaluar efectividad relativa de estrategias alternativas para la supresión de andrógenos como tratamiento del cáncer de próstata avanzado, sugirieron que todos los agonistas de LHRH presentaban perfiles de efectos adversos similares, por lo utilizaron un análisis de minimización de costos para identificar el agente menos costoso en cada grupo de estrategias.

Para determinar los costos de los agonistas de LHRH no incluyeron los costos de administración, leuprolida resultó menos costosa cuando se administra cada mes en lugar de cada 3 meses ($5,064 versus $6,282 en costos anuales de medicamentos), incluso suponiendo un cargo de $25 por administración, el esquema de tratamiento de mayor frecuencia fue más ventajoso ($5364 frente a $6382). Buserelina aún no estaba disponible comercialmente en los Estados Unidos. En comparación con el régimen de leuprolida menos costoso ($5,064), goserelina fue marginalmente menos costosa ($4,995). Debido a que una dosificación menos frecuente da como resultado menores costos de administración, el agonista de LHRH económicamente más ventajoso es la goserelina administrada cada 3 meses.

Para medir la efectividad la orquiectomía se asoció con una supervivencia de 7,6 años y los agonista LHRH con una supervivencia promedio de 7,5 años. Después de aplicar una tasa de descuento anual del 3 por ciento, las clasificaciones relativas se mantuvieron similares: orquiectomía y agonistas LHRH con 6,5 años de vida descontados cada uno. La diferencia en años de vida ajustados por calidad es menor que la diferencia en esperanza de vida, para orquiectomía y agonistas LHRH se obtuvieron 5,1 QALY incluido los descuentos para cada uno. En contraste con las estimaciones de supervivencia muy similares, los costos de por vida de las estrategias difieren notablemente. El costo de la orquiectomía es de $7500, mientras que el costo para el tratamiento con un agonista de la LHRH es de $30 900. Después de aplicar una tasa de descuento temporal del 3 por ciento, estas estimaciones son de $7 000 y $27 000 respectivamente.

De acuerdo al costo - efectividad incremental la monoterapia con agonistas de LHRH está dominada por otras estrategias tanto antes como después de aplicar los ajustes de calidad de vida. Por lo tanto, la orquiectomía es la estrategia más rentable.

Iannazzo and et al (2011) [39]realizaron un estudio de costo efectividad en la que compararon cinco formulaciones diferentes de agonistas LHRH actualmente disponibles en Italia para el cáncer de próstata avanzado**.** Se desarrolló un modelo de simulación probabilístico a nivel de paciente, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud de Italia (INHS), de leuprorelina 11,25 mg y 22,5 mg, triptorelina 11,25 mg, buserelina 9,9 mg y goserelina 10,8 mg. El modelo incorporó supervivencia especifica de cáncer, supervivencia libre de progresión, datos de eficacia del agonista LHRH y costos y tarifas nacionales. La supervivencia global estimada fue de 5 años, con una diferencia máxima entre opciones de tratamiento de 2 meses. Se observo una diferencia media de casi 2.500 €, la opción menos costosa fue leuprorelina 22,5 mg y la más cara goserelina.

En el análisis de costo-efectividad incremental, leuprorelina 22,5 mg dominó a todas las alternativas excepto buserelina, que tuvo una relación coste-efectividad incremental frente a leuprorelina 22,5 mg de 12.000 € por mes de vida ganado.

[39] S. Iannazzo, EngD, L. Pradelli, M. Carsi, MSca, M. Perachino. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. VALUE IN HEALTH 14 (2011) 80-89

Sobre la base de modelos con metaanálisis con datos de supervivencia comparativos, la leuprorelina de 22,5 mg fue el tratamiento más rentable de la formulación de depósito de los agonistas de LHRH disponible.

Table 6 – Base-case results: average (SD) effectiveness, costs, and cost-effectiveness of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer.

	Leuprorelin 22.5 mg	Leuprorelin 11.25 mg	Goserelin	Triptorelin	Buserelin
Effectiveness, months					
Overall survival (SD)	60.31 (34.09)	59.49 (33.75)	57.93 (32.93)	59.87 (33.99)	60.35 (34.15)
Progression-free survival* (SD)	40.49 (41.42)	39.86 (40.86)	38.40 (39.22)	40.19 (41.17)	40.57 (41.55)
Costs, €					
Hormone therapy (SD)	4857 (2670)	5977 (3139)	7405 (3943)	6804 (3604)	5428 (2825)
Follow-up (SD)	2809 (1522)	2772 (1507)	2703 (1470)	2789 (1517)	2811 (1525)
Chemotherapy (SD)	6315 (3116)	6364 (3101)	6472 (3058)	6341 (3108)	6307 (3121)
Total (SD)	13,981 (5150)	15,114 (5502)	16,579 (6133)	15,935 (5909)	14,546 (5277)
Cost-effectiveness, €/month lived					
Cost-effectiveness	232	254	286	266	241
Incremental cost-effectiveness, €/month of life gained					
ICER vs. leuprorelin 22.5 mg	NA	Dominated	Dominated	Dominated	11,700

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NA, not applicable; SD standard deviation.
* Undiscounted. Dominated: More costly and less effective than leuprorelin 22.5 mg.

En el Perú Goserelina 10.8 mg implante en jeringa precargada, se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, sólo como medicamento de marca y de venta en el sector privado al precio de 3,149.00 soles la unidad. No se encuentra disponible para su venta en el sector público.[40]

XI. RESUMEN

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro) solicita la inclusión del producto farmacéutico Goserelina 10,8mg implante, a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas, el mismo que será usado para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico. En la solicitud, la institución reporta tener 20 casos al año.

El cáncer de próstata metastásico es un estadio en el cual la enfermedad se ha diseminado a los huesos y otras áreas del organismo, generalmente se clasifica en estadio T1- 4, N0-1, M1. En este estadio la enfermedad ya no es curable y es susceptible de terapia paliativa, como la terapia de supresión de andrógenos.

Entre las opciones de la terapia de deprivación androgénica (ADT), se incluye a la orquiectomía y los agonistas de la LHRH que incluyen los agentes activos leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina, histrelina.

Goserelina es un decapéptido sintético análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Se puede administrar en implantes de 3.6 mg cada 28 días o en implante de 10.8 mg cada 12 semanas, esta última se presenta en una jeringa precargada de un solo uso.

Los sumarios incluidos en el presente informe, refieren que entre las opciones primeras línea para la terapia de supresión androgénica (ADT) incluyen orquiectomía, agonista de la

[40] Sistema NacionaL de Información de Precios de Productos Farmacéuticos – SNIPPF. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID-Ministerio de Salud. Acceso a la página web febrero 2022

hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o antagonista de la LHRH (recomendación fuerte). No establece preferencia de una terapia sobre otra.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidas en el presente informe, recomienda refieren que la terapia de supresión de andrógenos ha sido el estándar de cuidado (SOC) durante más de 50 años. No hay evidencia de alto nivel a favor de un tipo de tratamiento específico para los resultados oncológicos que incluyen orquiectomía, agonista o antagonista de la LHRH.

La búsqueda sistemática de la información científica realizada para elaborar la presente revisión rápida, ha permitido evidenciar la escasa evidencia comparativa de goserelina en la presentación de 10.8 mg implante cada 12 semanas en comparación a orquiectomía y triptorelina para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.

En relación a la eficacia clínica comparativa de acuerdo a evidencia disponible se observó que la aprobación de la indicación por la FDA para Goserelina 10.8 mg implante, fue en base a dos estudios controlados en el que se comparó con goserelina implante 3.6 mg administrado cada 28 días, mostrando un efecto fármaco dinámicamente similar en términos de supresión de la testosterona sérica, con una variabilidad en los niveles del 20% que fue aceptada por la FDA, considerándolo equivalentes terapéuticos.

La evidencia de Goserelina implante de 3.6 mg administrada cada 28 días en comparación con orquiectomía también es escasa, Se han identificado 4 estudios, en tres de ellos no se han observado diferencias estadísticamente significativas en SG entre los grupos de comparación (Ivarsen and et al, p=0.14; Kaisary and et al, seguimiento a 3 años RAR: 1%, IC 95%: -21% a 23%; Vogelzang NJ, and et al, seguimiento a 5 años RAR: -0,3 % IC 95% -13% a 12%. En el cuarto estudio (Dennis and et al,) se observa diferencias significativas en SG entre los dos grupos de comparación, sin embargo, en un seguimiento a 7 años la significancia se reduce con tendencia a la no significancia en relación a la información en el primer reporte del estudio realizado en el año 1993 (año 1993: HR= 0.73 IC 95% 0.56-0.95 p= 0.02; año 1998: HR = 0.77 IC 95% 0.60, 0.99 p = 0.04).

En relación a la seguridad de Goserelina 10.8 mg implante, en la ficha técnica de aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España, señala entre los eventos adversos de mayor frecuencia reportados en base a las notificaciones durante los ensayos clínicos y la experiencia post comercialización los siguientes: alteración de la tolerancia a la glucosa, disminución de la libido, cambios de humor, depresión (tratamiento prolongado), parestesia, compresión medular, insuficiencias cardíacas, infarto de miocardio, sofoco, presión arterial anormal, hiperhidrosis, erupción cutánea, dolor óseo, disfunción eréctil, ginecomastia, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, aumento de peso. El estudio de Irversen and et al, (1990) reporto que en una corte de 148 pacientes se reportaron el 54% de muertes en el grupo de goserelina más flutamida y 45% de muertes en el grupo de orquiectomía. Así mismo reportaron que los eventos adversos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de goserelina más flutamida en comparación a orquiectomía (sofocos 61% vs 54%; ginecomastia 8% vs 1%; nauseas 7% vs 2%; disturbios gastrointestinales 8% vs 3%; rash 4% vs 1%). En 7 de 8 pacientes en el grupo de Goserelina más flutamida se retiró flutamida por diarrea persistente. En el mismo grupo un paciente presentó hepatitis toxica severa.

En relación a los costos del tratamiento la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (AHRQ) de Estados Unidos (1999), realizó una un análisis económico de las estrategias de supresión de andrógenos para pacientes con cáncer de próstata avanzado, en la que se estableció en base a la ratio costo incremental que la monoterapia con agonistas de LHRH está dominada por otras estrategias y por lo tanto, la orquiectomía

es la estrategia más rentable. LIannazzo and et al (2011) realizaron un estudio de costo efectividad en la que compararon cinco formulaciones diferentes de agonistas LHRH actualmente disponibles en Italia para el cáncer de próstata avanzado que incluyo leuprorelina 11,25 mg y 22,5 mg, triptorelina 11,25 mg, buserelina 9,9 mg y goserelina 10,8 mg. Se observo una diferencia media de casi 2.500 €, la opción menos costosa fue leuprorelina 22,5 mg y la más cara goserelina 10.8 mg. En el análisis de costo-efectividad incremental, leuprorelina 22,5 mg dominó a todas las alternativas excepto buserelina leuprorelina de 22.5 mg fue el tratamiento más rentable de las formulaciones de depósito de los agonistas de LHRH disponibles. En el Perú goserelina 10.8 mg implante en jeringa precargada, se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, sólo como medicamento de marca y de venta en el sector privado al precio de 3,149.00 soles la unidad. No se encuentra disponible para su venta en el sector público.

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Goserelina mg 10.8 mg implante para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento enfermedades neoplásicas al Petitorio Único de Medicamentos Esenciales.

ANEXO N° 01: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos	Términos de búsqueda	Estudios
PubMed	"Metastatic prostate cancer" AND "gonadotropin releasing hormone agonist" OR "luteinizing hormone releasing hormone" OR "LHRH" AND "treatment" *18 results* *Filters applied: Clinical Trial, Phase III, Humans, Male, Adult: 19+ years* "prostatic neoplasms" AND ("goserelin" OR "LHRH agonist") AND "Orchiectomy" 109 results Filters applied: Humans, Male, Adult: 19+ years	Denis LJ, 1993 ECA Denis LJ, 1998 ECA Samson DJ,2002 RS Ivarsen P 1990 Iannazzo (2011)
ACCESSSS	"goserelin acetate implant" AND "prostate cancer"	Best Practice (1) DynaMed (1) UpToDate (1)