



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 033-2022

GOSERELINA 10.8 mg/mL

Implante en jeringa prellenada

TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA RADIOTERAPIA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE
ALTO RIESGO O LOCALMENTE AVANZADO

(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 en jeringa prellenada para el tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado. Evaluación de tecnología sanitaria N° 033-2022. 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	3
II. DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
a. PREGUNTA CLÍNICA	4
b. ESTRATEGIA DE 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	8
V. DESCRIPCIÓN DE GOSERELINA 10.8 mg IMPLANTE	10
a. FARMACODINAMIA	11
b. MECANISMOS DE ACCIÓN	11
c. DOSIS	11
VI. TRATAMIENTO CON GOSERILINA COMO ADJUVANTE A LA RADIOTERAPIA	11
a. SUMARIOS	11
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	12
VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	13
a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO	13
VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	22
a. ENSAYOS CLINICOS	22
b. FICHAS TÉCNICAS	25
IX. ESTATUS REGULATORIO	28
a. AGENCIAS REGULADORAS	28

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (LME-OMS)	28
X. COSTOS	28
XI. RESUMEN	28
XII. CONCLUSIÓN	30

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

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 adyuvante a la Radioterapia en pacientes con Cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado. En la solicitud, la institución reporta tener 60 casos al año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Acetato de goserelina
Formulación propuesta para revisión	Acetato de goserelina 10,8mg implante cada 12 semanas
Verificación de Registro Sanitario (RS):	2 RS vigentes
Alternativas de PNUME	Triptorelina

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado, el tratamiento con acetato de goserelina 10?8 mg en adyuvancia a la radioterapia es más eficaz, seguro y de menor costo en comparación con la radioterapia sola?

P	Pacientes Cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado
I	Radioterapia más acetato de goserelina 10.8 mg/ por 36 meses, solución inyectable vía subcutánea cada 12 semanas
C	Radioterapia
O	Sobrevida global, eventos adversos y calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

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

¹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

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: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta Julio 2022.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CANCER DE PROSTATA LOCALMENTE AVANZADO

a. Breve descripción de la condición clínica

El cáncer de próstata, es un tumor maligno de origen glandular, tiende a diseminarse a lo largo de la superficie capsular de la glándula 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.²

El cáncer de próstata localmente avanzado es el que se diseminó localmente fuera de la glándula prostática pero no a órganos más distantes³, corresponde dentro de la clasificación Tumor, Ganglios linfáticos Regionales y Metástasis, al estadio T3-4, N0, M0⁴.

Existen diferentes definiciones para el cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo⁵ entre ellas la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) lo define con las siguientes características: estadio T3a, grupo 4 o 5 según Gleason y antígeno prostático específico (PSA) >20 micrograms/L (>20 nanograms/mL).²

Los pacientes a menudo son asintomáticos al momento de la presentación y la sospecha inicial surge después de la detección con 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

Se desconoce la etiología exacta, sin embargo, se han identificado factores condicionantes que incluyen:²

- 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.

² BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022

³ 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

⁴ BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022

⁵ Iwamoto, H.; Izumi, K.; Makino, T.; Mizokami, A. Androgen Deprivation Therapy in High-Risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. Cancers 2022, 1



- Factores étnicos
- Influencia hormonal. - Existe evidencia contradictoria con respecto al impacto de la influencia hormonal en la causa directa del cáncer de próstata.

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.⁶

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 sobredetección, 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 próstata⁷.

Comúnmente se ha reportado en hombres sobre los 50 años⁸. 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 indolentes⁹.

El cáncer de próstata que se limita a la glándula prostática, o que se ha diseminado localmente fuera de ella, pero no a órganos más distantes, se considera una enfermedad curable.¹⁰

b. CLASIFICACIÓN

Según el estadio de la enfermedad generalmente se clasifica¹¹:

- Enfermedad localizada que se limita a la glándula prostática (localizada, estadio T1-2, N0, M0)
- 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 anatómicos¹²:

⁶ 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.

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Version 04-2022. May 10 2022.

⁸ BMJ Best Practice.

⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Version 04-2022. May 10 2022.

¹⁰ 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.

¹¹ 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

- 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 riesgo¹³
 - Riesgo muy bajo
 - Riesgo bajo
 - Riesgo intermedio favorable
 - Riesgo intermedio desfavorable
 - Alto riesgo: T3a, Grupo de grado 4 o 5, PSA >20 microgramos/L, (>20 nanogramos mL)
 - 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].¹⁴

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.

Clasificación por Grupos de estadios pronósticos TNM para el cáncer de próstata AJCC UICC 8ª edición¹⁴

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

¹² BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022

¹³ BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022

¹⁴ 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

Sistema de clasificación de grupos según grado Gleason - Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)¹⁵

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 36,0 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 ASIR fue de 59.2 por 100 000 hombres y el ASMR fue de 14.2 por 100 000 hombre.

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 inmunoterapia¹⁶

Terapia hormonal¹⁷

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

¹⁵ 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

¹⁶ Medline Plus. Cáncer de próstata. Última actualización 7 marzo 2022

¹⁷ Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019



debido a una activación excesiva de la vía de señalización de andrógenos, lo que resulta en una proliferación descontrolada de células tumorales.¹⁸

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 andrógenos¹⁹

Entre los tratamientos para disminuir los niveles de andrógenos que producen los testículos se incluyen¹⁹

- 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.¹⁹

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.¹⁹

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 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.²⁰

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

¹⁸ 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

¹⁹ Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019

²⁰ 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 - 2022

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:²¹

- 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 comúnmente²². 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.²³

Tratamiento de Cáncer de Próstata localmente avanzado

La terapia hormonal o la radioterapia han sido durante décadas tratamientos aceptables para el cáncer de próstata localmente avanzado. Actualmente se sostiene que la adición de terapia hormonal a la radiación agrega beneficios de supervivencia en comparación con la radiación, sin embargo, el efecto de este enfoque aún no está claro.²⁴

El efecto de radio sensibilización de la ADT se acepta generalmente como una explicación importante del resultado mejorado en los ensayos de radioterapia (RT) que usaron ADT concomitante. Se informa que la retirada de andrógenos reduce la hipoxia tumoral, lo que podría desempeñar un papel en el aumento de la eficacia de la RT, aunque los mecanismos exactos actualmente no están claros.²⁵

En relación a los agentes activos para la ADT las recomendaciones de uso no establecen preferencias de uno sobre otro.

V. DESCRIPCIÓN DE GOSERELINA 10.8 mg IMPLANTE

Goserelina, es un decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).²⁶ Pertenece al grupo farmacoterapéutico: análogos hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: L02AE03²⁷.

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.²⁸

²¹ 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 - 2022

²² 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

²³ Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019

²⁴ Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J, Angelsen A and et al, Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373: 301–08

²⁵ Verhagen P, Schröder F, Collette L, Bangma Ch. Does Local Treatment of the Prostate in Advanced and/or Lymph Node Metastatic Disease Improve Efficacy of Androgen-Deprivation Therapy? A Systematic Review. European Urology 58 (2010) 261–269

²⁶ Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata. Actualización más reciente: agosto 1, 2019

²⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Ficha Técnica del Producto. Febrero 2020



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.²⁸

a. FARMACODINAMIA

Después de la administración inicial en hombres, 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 de 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia. Esto conduce a la regresión de los órganos sexuales accesorios. En ensayos clínicos con seguimiento de más de 2 años, la supresión de la testosterona sérica a niveles de castración se ha mantenido durante la duración de la terapia.²⁹

b. 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 R3327.²⁸

c. DOSIS

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

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.²⁹

VI. TRATAMIENTO CON GOSERILINA COMO ADJUVANTE A LA RADIOTERAPIA

Las recomendaciones de sumarios y guías de práctica clínica sobre el uso de goserelina en adyuvancia a la radioterapia para el tratamiento de Cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice³⁰

Recomienda el uso de Goserelina más radioterapia como primera elección de tratamiento para pacientes con enfermedad de alto riesgo son sintomáticos o tienen una expectativa de vida >5 años.

La terapia de privación de andrógenos (ADT) puede administrarse antes, durante y después del inicio de la radioterapia de haz externo (EBRT), por un total de 1,5 a 3

²⁸ Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant) 10.8 mg. Label 2013

²⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Ficha Técnica del Producto. Febrero 2020

³⁰ BMJ Best Practice. Prostate Cancer. Last updated: Mar 08, 2022



años. Sin embargo, la duración óptima de la ADT para estos pacientes sigue siendo controvertida.

Se demuestra una mejora en la Supervivencia Libre de Enfermedad para una duración más prolongada de ADT en pacientes con enfermedad de alto riesgo, sin embargo, el uso de radioterapia combinada con ADT significativamente aumenta algunos síntomas relacionados con el tratamiento (p. ej., dolor al orinar y problemas urinarios e intestinales), aunque ninguno es grave. Debido al importante beneficio de supervivencia con el tratamiento combinado, el mayor riesgo de síntomas parece aceptable y tiene poco efecto adicional sobre la calidad de vida después de 4 años en comparación con ADT solo.

Dynamed³¹

Entre las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata avanzado o de alto riesgo en casos de enfermedad sintomática o si la expectativa de vida es > 5 años, recomienda radioterapia de haz externo (EBRT) más terapia de privación de andrógenos (ADT) durante 1 a 3 años. No establece preferencia entre de las opciones para la terapia de privación de andrógenos (ADT).

UpToDate³²

Entre las opciones de tratamiento para hombres con cáncer de próstata de riesgo alto o muy alto clínicamente localizado incluye: Radioterapia de haz externo (EBRT) con ADT a largo plazo. No establece preferencias con respecto a los agentes activos para ADT.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Asociación Americana de Urología (AUA) / Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) / Sociedad de Oncología Urológica (SUO)³³

Recomienda prostatectomía radical o radioterapia (administrada como radioterapia de haz externo sola o en combinación con braquiterapia) más terapia de privación de andrógenos (ADT) durante 24 a 36 meses como atención estándar (AUA Recomendación fuerte, Grado A). No establece preferencias con respecto a los agentes activos para ADT

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)³⁴

Recomienda prostatectomía radical o radioterapia (administrada como radioterapia de haz externo sola o en combinación con braquiterapia) más terapia de privación de andrógenos (ADT) durante 24 a 36 meses como atención estándar (AUA Recomendación fuerte, Grado A). No se mencionan opciones de preferencia para la ADT.

³¹ 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>

³² Ward J, Vogelzang N, Davis B, Lee R, Richie M, Savarese D. Manejo inicial del cáncer de próstata de riesgo intermedio, alto y muy alto localizado regionalmente y aquellos con afectación clínica de los ganglios linfáticos. UpToDate. Abril de 2022.

³³ 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

³⁴ 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.

Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)³⁵

Recomienda Radioterapia de haz externo más ADT para hombres con cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado. No refiere opciones de ADT

Sociedad Americana de Oncología (ASCO)³⁶

En relación a las opciones de tratamiento considera de la terapia de supresión de estrógenos (ADT), no recomienda a los Agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): Goserelina, histrelina, leuprolida o triptorelina

Red Nacional Integral del cáncer (NCCN)³⁷

En pacientes sintomáticos con expectativa de vida mayor a 5 años entre las opciones de tratamiento recomienda:

Radioterapia de haz externo (EBRT) más terapia de supresión de andrógenos (ADT) durante 1,5 a 3 años (Categoría 1 de NCCN).

- Administrar ADT antes, durante y/o después de la radiación (ADT neoadyuvante, concurrente y/o adyuvante) prolonga la supervivencia en pacientes seleccionados tratados con radiación. Las opciones son
 - Agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): Goserelina, histrelina, leuprolida o triptorelina
 - Agonista de LHRH más antiandrógeno de primera generación
 - Antagonista de LHRH (categoría 2A de la NCCN)

No refiere preferencias entre los diferentes agentes activos de ADT

Instituto para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)³⁸

Recomienda ofrecer a las personas con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado una combinación de radioterapia radical y terapia de privación de andrógenos, en lugar de radioterapia radical o terapia de privación de andrógenos.

No refiere preferencias entre los diferentes agentes activos de ADT

Sociedad Europea de Oncología (EAU)³⁹

Para pacientes con enfermedad cN0, recomienda radioterapia con ADT a largo plazo (Recomendación fuerte de la EAU); considerar ADT durante al menos 2 años (Recomendación débil de la EAU).

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

³⁵ 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

³⁶ 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

³⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Version 04-2022. May 10 2022.

³⁸ NICE. Prostate cancer: diagnosis and management (NG131)

³⁹ 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



Food and Drug Administration (FDA), aprobó la indicación de uso de goserelina 10.8mg implante de administración cada 12 para el tratamiento de Carcinoma de próstata localizado en estadio B2-C, en base a un estudio aleatorizado controlado multicéntrico, que evaluó, los efectos del tratamiento hormonal combinado con radiación en comparación a radiación, en pacientes con tumores primarios voluminosos localizados en la próstata (etapa B2) o que se extendían más allá de la cápsula (etapa C) con o sin compromiso de los ganglios pélvicos⁴⁰. La formulación de goserelina empleada fue de 3.6 implante administrado cada 28 días, en consideración a la equivalencia terapéutica entre las dos formulaciones que fuera establecida previamente⁴¹. Se enrolaron 466 pacientes que fueron asignados a los dos grupos de tratamiento: 231 a Goserelina + flutamida + radiación y 235 a radiación. Se administro Goserelina 3,6 mg y cápsulas de flutamida 250 mg tres veces al día, antes y durante la radiación. Los resultados fueron los siguientes:

La terapia hormonal combinada más radiación en comparación a la radiación se asoció

- Con una tasa significativamente menor de falla local (16 % frente a 33 % a los 4 años, $p < 0,001$).
- Con una tendencia hacia la reducción de la incidencia de metástasis a distancia (27 % frente a 36 % a los 4 años, sin significancia estadística $p = 0,058$).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad aumentó significativamente en los pacientes que recibieron terapia hormonal combinada más radiación en comparación con los pacientes que recibieron radiación sola (4,4 frente a 2,6 años, $p < 0,001$).

La inclusión de un nivel normal de PSA como criterio para la supervivencia libre de enfermedad también resultó en un aumento significativo de la mediana de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que recibieron la terapia hormonal combinada más radioterapia (2,7 frente a 1,5 años, $p < 0,001$).⁴⁰

Bolla M and et al (1997), reportaron los resultados del Ensayo Clínico 22863 de la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del cáncer (EORTC), un ensayo clínico de Fase III diseñado para evaluar de forma comparativa la irradiación externa más un agonista de la hormona liberadora de la gonadotropina (goserelina Acetato) con irradiación externa, administrado por 3 años en pacientes con Cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo. Se incluyeron pacientes con menos de 80 años, con adenocarcinoma prostático intracapsular (T1) o confinado a la glándula (T2), sin compromiso detectable de los ganglios linfáticos regionales (N0-X), con grado histológico 3 según la Organización Mundial de la Salud (OMS) o de cualquier grado histológico que se haya extendido más allá de la cápsula (T3) o infiltrado en estructuras vecinas (T4) sin afectar los ganglios linfáticos regionales. Se excluyeron los pacientes con una enfermedad maligna previa, excepto por carcinoma basocelular de piel tratado, y aquellos con evidencia de metástasis a distancia, incluidas las metástasis en los ganglios linfáticos ilíacos comunes o para aórticos. Las medidas de respuesta al tratamiento fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento después de una respuesta biológica, progresión determinada por PSA o el seguimiento más reciente. El protocolo se diseñó para detectar un aumento mínimo del 40 % al 55 % en la tasa libre de enfermedad a 5 años, que corresponde a un aumento de 3,8 a 5,8 años en la mediana del intervalo libre de enfermedad (suponiendo una distribución exponencial). Para detectar esta diferencia,

⁴⁰ Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant) 10.8 mg. Label 2013

⁴¹ Food and Drug Administration (FDA). Goserelin acetate implant. Equivalent a 10.8 mg goserelin. Professional Information Brochure 1998.

se siguió a 75 pacientes en cada grupo de tratamiento hasta la recaída. Los resultados fueron los siguientes.

Población de estudio

Se enrolaron en el estudio 415 pacientes, 208 en el grupo de radioterapia y 207 en el grupo de combinación (Radioterapia más goserelina). Al tiempo del análisis se contó con datos de 401 pacientes, 203 en el grupo de radioterapia y 198 para en grupo de la combinación. 14 pacientes que fueron elegibles al inicio, no fueron considerados por presentar metástasis en los huesos, en los nódulos linfáticos paraaórticos, trombocitopenia e inapropiado estado de salud. A los tres años de seguimiento no todos los pacientes habían completado el tratamiento con goserelina, sin embargo 15 pacientes continuaban con ese tratamiento durante más de tres años.

La mediana de duración de seguimiento fue de 45 meses. En la siguiente tabla se muestran el cumplimiento del régimen con goserelina

Compliance with the goserelin regimen among 195 patients in the combined-treatment group.		
COMPLIANCE	No. (%)	
Continued goserelin for >3 yr	15 (8)	*Five patients declined further treatment because of hot flashes (after 3, 8, 11, 14, and 16 months). Two patients had their treatment stopped because of depression (after 3 and 19 months). One patient stopped because of mastodynia and galactorrhea (after 4 months).
Received goserelin for 3 yr	93 (48)	
Received goserelin until progression or death	21 (11)	†One patient underwent orchiectomy because of poor compliance with goserelin treatment (after 20 months). One patient stopped taking goserelin to undergo urethrotomy because of recurrent strictures (after 4 months). One patient was lost to follow-up (after 15 months). Two patients stopped the radiotherapy and goserelin treatment for reasons unrelated to the potential side effects of the drug.
Stopped in <3 yr because of toxicity*	8 (4)	
Stopped in <3 yr for other reasons†	5 (3)	
In study for <3 yr, still receiving treatment	53 (27)	

Sobrevida Global (SG)

A los cinco años en el grupo de tratamiento combinado la SG fue del 79 % (IC al 95 %, 72 a 86 %), en comparación con el 62 % (IC del 95 %, 52 a 72 %) en el grupo de radioterapia (p= 0,001). El HR= 0,50 (IC del 95% 0,33 a 0,76).

Se reportaron 58 muertes en el grupo de radioterapia y 35 en el grupo de tratamiento combinado. De las 58 muertes, 26 en el grupo de radioterapia y 6 en el grupo de tratamiento combinado corresponden a muerte específica por cáncer de próstata.

Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE)

Entre los pacientes que sobrevivieron durante cinco años, la tasa SLE fue del 85% (IC del 95%, 78 a 92 %) en el grupo de tratamiento combinado y del 48% (IC al 95% 38 a 58%) en el grupo de radioterapia. El HR = 0,22 (IC del 95%, 0,15 o 0,32; p=0,001).

En el grupo de radioterapia 68 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, en comparación con 20 en el grupo de tratamiento combinado.

Bolla M and et al (2002), reportaron los resultados a largo plazo del Ensayo Clínico 22863 de la EORTC (1997), con un análisis de factores pronósticos multivariante y una evaluación del perfil de testosterona sérica después del final de la supresión androgénica a largo plazo. Los resultados fueron los siguientes:



La mediana de seguimiento fue de 65,7 meses.

Se observó progresión de la enfermedad en 90 pacientes del grupo de radioterapia y 27 del grupo de tratamiento combinado.

En términos de control locorregional, la incidencia acumulada de falla locorregional a los 5 años en el grupo de tratamiento combinado fue de 1,7 % [0–3.7]; $p < 0.0001$) y en el grupo de radioterapia (16,4% [IC 95% 10,8–22,1].

La incidencia acumulada de metástasis a distancia a 5 años fue de 29,2 % [22,7–35,6] en el grupo de radioterapia y de 9,8 % [5,4 –14.2]; $p < 0.0001$) en el grupo de tratamiento combinado.

No se observó diferencia en la tasa de segundos tumores primarios entre los grupos (6 % frente a 5 %).

Se observó una diferencia significativa entre los grupos en la supervivencia sin enfermedad clínica (tiempo hasta el fracaso clínico o muerte por cualquier causa; el HR= 0.34 (0.26–0.46; $p < 0.0001$) con el 74 % (67–81) de los pacientes en el grupo de tratamiento combinado clínicamente libres de enfermedad a los 5 años en comparación con el 40 % (32–48) en el grupo de radioterapia sola.

Sobrevida Global

La supervivencia a los 5 años fue del 78% (72-84) en el grupo de tratamiento combinado y del 62% (52-72) en el grupo de radioterapia ($p = 0.0002$). HR= 0,51 (IC del 95 %: 0,36–0,73).

Se registraron 78 muertes en el grupo de radioterapia y 50 en el grupo de tratamiento combinado, con 42 y 12 muertes específicas por cáncer de próstata respectivamente. La supervivencia específica por cáncer de próstata a los 5 años fue del 94 % (90–98) en el grupo de tratamiento combinado y del 79 % (72–86) en el grupo de radioterapia. El HR= 0.26, IC 0.15–0.44, $p = 0.0001$.

Supervivencia libre de enfermedad bioquímica

A los 5 años en el 76% [69–83] de los pacientes en el grupo de la combinación y en el 45% [30-60] en el grupo de radioterapia. HR= 0,42 [0,28–0,64]; $p < 0,0001$.

Cohorte de pacientes con enfermedad T3-4 (89% de la muestra total)

La SG a los 5 años en el grupo de tratamiento combinado fue del 78 % y en el grupo de radioterapia de 60 %. El HR = 0,46 IC 0.32–0.65; $p = 0,0001$.

La supervivencia específica por cáncer de próstata fue del 94 % y 78 % respectivamente para grupo de tratamiento combinado y el grupo de radioterapia. El HR= 0,23 IC 0,14–0.41; $p = 0.0001$.

Nivel de testosterona

En 82 de 109 pacientes evaluados para la concentración de testosterona después del final del tratamiento hormonal adyuvante, la concentración de testosterona aumentó por encima del límite inferior normal (valor de castración).



Análisis uní variado

Los factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad clínica fueron:

- El estado funcional de la OMS (0 vs >0; $p=0.001$),
- Enfermedad crónica asociada (ninguna o enfermedad distinta de la cardiovascular vs enfermedad cardiovascular; $p=0.02$)
- Grado Gleason (G1-2 vs G3; $p=0.0003$), y
- Concentración inicial de PSA (10 g/L vs 10 g/L; $p=0.016$).

No se pudo analizar el efecto de la categoría N porque solo 16 pacientes eran N1. Las variables enfermedad cardiovascular asociada, estado funcional de la OMS, grado G3 y concentración basal de PSA se ingresaron en el procedimiento de selección del modelo multivariante.

Categorías de riesgo

Se clasificaron 365 pacientes en los grupos de riesgo: 43 (12%) riesgo bajo, 195 (53%) riesgo intermedio y 127 (35%) riesgo alto.

La supervivencia libre de enfermedad clínica a 5 años fue del 83,8 % (IC del 95 % 71,7–96,0), del 60,0 % (52,4–67,7) y del 43,4 % (33,6 –53,1), respectivamente, para estas categorías.

Bajo riesgo: HR para el tratamiento combinado frente a la radioterapia fue de 0,12 (0,01–1,01; $p=0,0508$).

Riesgo intermedio: 0,28 (0,18–0,46; $p=0.0001$)

Alto riesgo: 0,39 (0,24–0,63; $p=0,0001$)

Sin embargo, la prueba general para un efecto de tratamiento diferente según la categoría de riesgo (interacción) no fue significativa ($p = 0,20$), lo que indica un efecto de tratamiento homogéneo en las tres categorías de riesgo.

Bolla M and et al (2010), reportaron los resultados a 10 años del estudio 22863 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), con el objetivo de confirmar si las mejoras en la supervivencia global informadas anteriormente se mantuvieron y evaluar el efecto del tratamiento en la morbilidad cardiovascular a largo plazo. y fracturas de huesos. Los resultados fueron los siguientes:

La mediana de seguimiento fue de 9,1 años.

La supervivencia libre de enfermedad clínica a 10 años fue del 22,7 % (IC del 95 %: 16,3–29,7) en el grupo de radioterapia sola y del 47,7 % (39,0–56,0) en el grupo de tratamiento combinado (HR= 0,42, IC del 95 % 0,33–0,55, $p<0,0001$).

La supervivencia global a 10 años fue del 39,8 % (IC del 95 %: 31,9–47,5) en pacientes que recibieron radioterapia sola y del 58,1 % (49,2–66,0) en los que recibieron tratamiento combinado (HR =0.60, IC del 95 % 0,45–0,80, $p=0,0004$).

La mortalidad específica por cáncer de próstata a 10 años fue del 30,4 % (IC del 95 % 23,2–37,5) en el grupo que recibió radioterapia y del 10,3 % (5,1–15,4) en el grupo de terapia combinada (HR 0.38, IC 95% 0.24–0.60, $p<0.0001$).

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular entre los grupos de tratamiento en pacientes que tenían problemas cardiovasculares al ingresar al estudio (ocho de 53 pacientes en el grupo de tratamiento combinado tenían una causa de muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares frente a 11 de 63 en el grupo de radioterapia; $p=0,60$) y en los que no (14 de 154 vs seis de 145; $p=0,25$).

Se informaron dos fracturas en pacientes asignados al tratamiento combinado.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Estudio	Generación de secuencia Aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento en la evaluación de resultados
Bolla 1997	BAJO RIESGO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO	ALTO RIESGO
Bolla 2002	BAJO RIESGO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO	ALTO RIESGO
Bolla 2010	BAJO RIESGO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO	ALTO RIESGO

Bolla 1997

Cegamiento de los participantes y personal:

- Goserelina fue suministrado en jeringa precargada, por lo que se conocía que pacientes estaban recibiendo la terapia combinada
- Aleatorización por el método de minimización, se trata de un procedimiento no aleatorizado. Consiste en buscar para cada paciente asignado al grupo activo, un control con el que tenga mínimas diferencias en cuanto a sus factores pronósticos (características basales).⁴²

Cegamiento en la evaluación de resultados:

- Los resultados clínicos del grupo control están en consonancia con los de un análisis retrospectivo de 397 pacientes, con enfermedad en estadio T3-T4, que fueron tratados únicamente con irradiación externa en 19 institutos franceses de 1983 a 1987, no se reporta mayor información al respecto.
- Se revisaron individualmente los procedimientos clínicos, biológicos, patológicos y de seguimiento de los principales centros participantes para reconciliar las discrepancias entre los datos locales y los datos registrados en el Centro de Datos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC). Se podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección.
- La aleatorización se centralizó en el centro de datos de la EORTC

Bolle2002

Cegamiento de los participantes y personal

- La aleatorización se centralizó en el Centro de datos de la EORTC. Se puede prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección

⁴² Martínez M, Miguel Ruiz-Canela M, Irala J. Compendio de Salud Pública. Universidad de Navarra. 2011



- El tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento después de una respuesta biológica se midió desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión clínicamente determinada, progresión definida por PSA o el último seguimiento. Sesgo en la evaluación de resultados
- Diseño y procedimientos: La aleatorización se centralizó en el Centro de datos de la EORTC. Sesgo de selección
- Se solicitó la medición de la concentración de testosterona como verificación de la validez del tratamiento hormonal adyuvante con análogos de LHRH; estas mediciones debían realizarse con la misma frecuencia que las mediciones de PSA. Sesgo en la evaluación de resultados
- El intervalo sin enfermedad clínica (tiempo hasta la primera evidencia clínica de progresión), la supervivencia libre de enfermedad clínica (tiempo hasta la primera progresión clínica o muerte por cualquier causa) y la supervivencia general se calcularon desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del evento ya habian sido definido. Sesgo en medida de resultados

Bolle 2010

Cegamiento de los participantes y personal

- Los pacientes fueron irradiados externamente, una vez al día, 5 días a la semana, durante 7 semanas a una dosis total de 50 Gy en toda la pelvis, con 20 Gy adicionales en la próstata y las vesículas seminales. Sesgo de cegamiento en los participantes y personal.
- No se observaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular entre los grupos de tratamiento en pacientes que tenían problemas cardiovasculares al ingresar al estudio (ocho de 53 pacientes en el grupo de tratamiento combinado tenían una causa de muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares frente a 11 de 63 en el grupo de radioterapia; $p= 0.60$) y en los que no (14 de 154 vs seis de 145; $p=0.25$). Sesgo en el reporte de resultados, solo se consideró para mortalidad cardiovascular a los pacientes con preexistencia y no en todos los pacientes que pudieron desarrollarla durante el estudio.
- No hemos evaluado el efecto de la diabetes prevalente sobre la mortalidad ya que esta información no se registró en nuestros formularios de informe de casos. Sesgo de selección.

Cegamiento en la evaluación de resultados

- La causa de la muerte fue documentada prospectivamente por el médico tratante y no estuvo sujeta a una revisión central independiente. Sesgo en reporte de resultados
- La asignación al tratamiento fue abierta y utilizó un algoritmo de minimización con la institución, el estadio clínico de la enfermedad, los resultados de la disección de los ganglios linfáticos pélvicos y la extensión de los campos de irradiación como factores de minimización. Sesgo de selección
- Los pacientes fueron irradiados externamente, una vez al día, 5 días a la semana, durante 7 semanas a una dosis total de 50 Gy en toda la pelvis, con 20 Gy adicionales en la próstata y las vesículas seminales. Sesgo de enmascaramiento en los pacientes y personal.

Pilepich, M and et al. (2005), Realizaron un reporte de la actualización de los resultados del estudio 85-31 del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) un Ensayo Clínico de fase III diseñado para evaluar la eficacia de la supresión androgénica electiva



(adyuvante) usando acetato de goserelina 3.6 mg en una población de pacientes con carcinoma de próstata que fueron considerados en alto riesgo de recaída y muerte relacionada con el tumor. Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos con adenocarcinoma de próstata histológicamente confirmado que tenían un tumor palpable macroscópicamente más allá de los límites de la próstata (etapa clínica T3) o compromiso documentado de los ganglios linfáticos regionales. Los pacientes con tumor primario limitado a la próstata (etapas clínicas T1 y T2) eran elegibles si había evidencia de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (ilíaca externa o interna, ilíaca común y/o paraaórtica), ya sea radiográfica o histológicamente. Los pacientes con lesiones primarias voluminosas, definidas como aquellas con un producto de dimensiones tumorales palpables de 25 cm, no fueron elegibles para este estudio. Las excepciones fueron aquellos con evidencia de diseminación a los vasos linfáticos fuera de la pelvis (ganglios linfáticos ilíacos comunes y/o para aórticos) que fueron elegibles, independientemente del tamaño del tumor primario. Los pacientes que habían sido sometidos a prostatectomía eran elegibles si la penetración a través de la cápsula prostática fue hasta el margen de resección y/o hasta las vesículas seminales documentados histológicamente. El estado de rendimiento de Karnofsky tenía que ser del 60%. Los pacientes fueron aleatorizados a radio terapia (RT) y goserelina adyuvante (Brazo I) o a RT sola seguida de observación y administración de goserelina en la recaída (Brazo II). Las medidas de respuesta fueron recurrencia local, tiempo hasta la metástasis a distancia, supervivencia sin enfermedad, supervivencia sin enfermedad utilizando el PSA (ya sea 1,5 ng/mL o 4 ng/mL como umbral), mortalidad específica de la enfermedad y supervivencia global. Los resultados fueron los siguientes:

Población e intervenciones

Se incluyeron en el estudio 977 pacientes de los cuales 488 fueron asignados en el brazo adyuvante (Brazo I) y 489 en el brazo de RT y observación (Brazo II). Treinta y dos pacientes se clasificaron retrospectivamente como no elegibles y se excluyeron del análisis posterior, quedando 477 casos analizables en el Grupo I y 468 en el Grupo II.

Sobrevida Global

A los 10 años, el 49 % de los pacientes del Grupo I estaban vivos en comparación con el 39 % del Grupo II ($p= 0,002$).

La incidencia de mortalidad específica de la enfermedad del 16 % y el 22 % para los brazos adyuvante y control, respectivamente.

Análisis univariante

En la siguiente tabla se presentan los resultados de acuerdo a los criterios de valoración empleados en el estudio.

Endpoint	n	Arm*	Total	Failures (n)	Estimated 5-y rate (%)	Estimated 10-y rate (%)	p
Local failure	945	I	477	118	15	23	<0.0001
		II	468	178	30	38	
Distant metastases	945	I	477	128	15	24	<0.0001
		II	468	183	29	39	
NED survival	945	I	477	322	62	37	<0.0001
		II	468	360	44	23	
NED survival with PSA <1.5 ng/mL	871	I	440	314	55	31	<0.0001
		II	431	385	21	9	
Absolute survival	945	I	477	269	76	49	0.002
		II	468	306	71	39	
Central Gleason score subsets 2-6	254	I	125	64	80	57	0.24
		II	129	77	87	51	
7	332	I	172	91	80	52	0.026
		II	160	104	73	42	
8-10	276	I	139	94	67	39	0.0046
		II	137	107	53	25	
Cause-specific mortality	945	I	477	82	9	16	0.0052
		II	468	113	13	22	
Central Gleason score subsets 2-6	254	I	125	10	5	7	0.14
		II	129	18	2	12	
7	332	I	172	24	5	12	0.12
		II	160	32	9	18	
8-10	276	I	139	40	17	27	0.0039
		II	137	60	30	40	

Abbreviations: NED = no evidence of disease; PSA = prostate-specific antigen.
 * Arm I, radiotherapy plus immediate hormonal therapy; Arm II, radiotherapy plus hormonal therapy at relapse.

Los resultados del análisis univariable muestran un efecto adyuvante beneficioso preferentemente en pacientes con puntaje de Gleason más alto.

A los 10 años, la tasa de fracaso local en el brazo adyuvante fue del 23 % frente al 38 % en el brazo de control (p= 0,0001).

La incidencia de metástasis a distancia fue del 24% en el brazo adyuvante y 39% en el brazo control a los 10 años (p =0,0001).

La tasa de supervivencia libre de enfermedad (NED) fue del 37 % y del 23 % en los brazos adyuvante y control, respectivamente, a los 10 años (p=0,0001).

Teniendo en cuenta el nivel de PSA, la tasa de NED con un nivel de PSA de 1,5 ng/ml fue del 31 % en el brazo adyuvante y del 9 % en el brazo de control a los 10 años (p =0,0001).

Solo se incluyeron en este análisis los pacientes con valor de PSA de más de 1 año (438 pacientes en el brazo adyuvante y 429 pacientes en el brazo de control).

La mediana de seguimiento del estudio fue de 7.6 años y de 11.0 años para los pacientes vivos.

La mediana de seguimiento para todos los pacientes y pacientes vivos dentro de los subgrupos según puntuación de Gleason fue:

- De 9.6 y 12.0 años para la puntuación 2-6, respectivamente,
- De 7.9 y 11.0 años para la puntuación 7, respectivamente
- De 6,0 y 11,0 años para la puntuación de 8-10, respectivamente

Análisis multivariado

Se utilizaron las siguientes variables: tratamiento (Brazo I vs. Brazo II), prostatectomía (sí frente a no), afectación ganglionar (no frente a sí), puntuación de Gleason (2-6 frente a 7-10), edad (70 frente a 70 años) y estadio clínico (A-B frente a C).

Los resultados de los análisis multivariados se muestran en siguiente tabla

Variable	Absolute survival		Local failure		Distant failure		NED survival (PSA <1.5 ng/mL)		Disease-specific death	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Treatment (Arm I vs. Arm II)	1.3	0.001	1.9	<0.0001	1.9	<0.0001	2.2	<0.0001	1.7	0.0003
Prostatectomy (yes vs. no)	1.8	0.0004	3.4	NS	2.2	<0.0001	2.1	<0.0001	2.3	0.0005
Nodal involvement (no vs. yes)	1.6	<0.0001	NS	<0.0001	1.8	<0.0001	1.7	<0.0001	2.1	<0.0001
Central Gleason score (2-6 vs. 7-10)	1.7	<0.0001	1.5	0.0015	2.2	<0.0001	1.6	<0.0001	3.2	<0.0001
Age (<70 vs. ≥70 y)	1.5	<0.0001	NS	NS	NS	NS	1.3	0.0039	NS	NS
Clinical stage (A-B vs. C)	1.4	0.027	NS	NS	NS	NS	1.3	0.038	NS	NS

Abbreviations: HR = hazard ratio (data analyzed such that HR >1 indicated increased risk in endpoint for second level of variable); NS = not statistically significant at 0.05 level.

Los resultados del análisis multivariable muestran que además del tratamiento, las siguientes características se asociaron con una disminución estadísticamente significativa del riesgo en su criterio de valoración respectivo:

- Para mortalidad global, uso de prostatectomía, sin afectación ganglionar, puntaje de Gleason de 2 a 6, edad de 70 años y estadio clínico A-B
- Para mortalidad específica de la enfermedad, prostatectomía, sin afectación ganglionar y puntuación de Gleason de 2 a 6
- Para insuficiencia local, sin afectación ganglionar y puntuación de Gleason central de 2 a 6
- Para metástasis a distancia, prostatectomía, sin afectación ganglionar y puntuación de Gleason central 2-6

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLINICOS

Bolla M and et al (1997), reportaron los eventos adversos observados en este estudio que se muestran en la siguiente tabla

TOXIC EFFECT	RADIOTHERAPY (N=195)	COMBINED TREATMENT (N=201)
	no. of patients (%)	
Leukopenia*	1 (1)	0
Thrombocytopenia*	1 (1)	0
Anemia*	0	3 (1)
Nausea or vomiting*	0	1 (<1)
Diarrhea*	22 (11)	11 (5)
Urinary frequency	10 (5)	10 (5)
Dysuria	6 (3)	4 (2)
Radiation dermatitis*	4 (2)	1 (<1)
Hematuria*	1 (1)	0
Performance status	3 (2)	3 (1)

*Only grade 3 toxic effects were observed.



De los efectos tóxicos agudos enumerados en la tabla anterior ninguno con grado 3 o 4 afectó a más del 5% de cualquiera de los grupos, excepto la diarrea.

Con una mediana de seguimiento de 45 meses, no más del 1% de cualquiera de los grupos presentó efectos tóxicos tardíos de grado 3, que incluyen hematuria, diarrea crónica, proctitis, cistitis, obstrucción del intestino delgado, incontinencia y estenosis uretral.

Los datos sobre la función eréctil no se recopilaban sistemáticamente.

Entre los pacientes que recibieron goserelina, el 62% presentó sofocos, el 34 % presentó más de tres por día.

Durante el seguimiento, 29% frente a 16%, $p=0,002$ en el grupo de tratamiento combinado y el grupo de radioterapia respectivamente, presentaron incontinencia tardía de grado 1 a 3.

Las proporciones de pacientes con estenosis uretral tardía de grado 1 a 3 se presentó en el 20% en el grupo de tratamiento combinado frente a 13 % en el grupo de radioterapia, sin embargo, no fueron significativamente diferentes ($p= 0,09$).

Se presentaron reacciones adversas a goserelina en 38 pacientes (19%): sofocos (22 pacientes), ginecomastia (4), mastodinia (1), dolor mamario y galactorrea (1), sudoración (2), debilidad (2), depresión (1), trombosis venosa profunda (1) y reacciones no especificadas (4).

Zurlo A and et al, (2002), reportaron la toxicidad aguda del estudio 22863 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), comparando la radiación externa convencional con o sin un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. La toxicidad fue agrupada en Categorías: general, genito-urinario sistema gastrointestinal bajo. Se realizaron análisis uni y multivariado con el score de toxicidad de la Organización Mundial de la salud. Los scores fueron agrupados en bimodal o trimodal grupos. Los resultados fueron los siguientes:

El 15% de los pacientes sufrió de moderada a severa toxicidad aguda (WHO G3-G4). La edad, cirugía previa y dosis de irradiación son importante factores predictivos para activa toxicidad, en 6 (1.5%) casos se observó toxicidad que pone en peligro la vida.

Los pacientes que recibieron terapia combinada radioterapia más análogos de la LHRH en comparación a los que recibieron radioterapia no se presentaron diferencias significativas, en toxicidad general, genito-urinario sistema gastrointestinal bajo en los diferentes scores de toxicidad de la Organización Mundial de la salud.

En las siguientes tablas se muestran el score para evaluar la toxicidad por radioterapia de la Organización Mundial de la salud y los resultados del presente estudio.

WHO acute toxicity scoring system employed to assess RT-related toxicity in EORTC protocol 22863

	G0	G1	G2	G3	G4
Nausea, vomiting	None	Nausea	Transient vomiting	Vomiting requiring therapy	Intractable vomiting
Diarrhoea	None	Transient <2 days	Tolerable but >2 days	Intolerable requiring therapy	Haemorrhagic dehydration
Bladder frequency	Normal	Once/2 h	Once/h	Once/0.5 h	Urinary incontinence
Dysuria	None	Slight	Moderate	Severe	Severe
Hematuria	None	Microscopic	Gross	Gross plus clots	Obstructive uropathy
Skin	None	Erythema	Dry desquamation, vesiculation, pruritus	Moist desquamation, ulceration	Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgery

Any toxicity which causes death is graded G5.

Kruskal–Wallis test distribution for general toxicity

Patients characteristics	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3–4 (%)	P-value
All patients	9.1	39.3	36.3	15.3	
Number	37	159	147	62	
Age					
Up to 70 years	8.8	45.4	33.8	12	0.0198
Over 70 years	9.5	32.8	39.2	18.5	
Treatment arm					
Arm 1 (no LHRHa)	18.5	40.1	35.6	16.8	NS
Arm 2 (LHRHa)	10.8	38.9	36.9	13.3	
Total radiation dose					
<68 Gy	15.6	35.6	28.9	20	NS
≥68 Gy	8.3	39.7	37.2	14.7	
Treatment field size					
Large fields	8.9	39.3	36.6	15.2	NS
Small fields	10.1	40.6	34.8	14.5	
Previous surgery					
Only biopsy	9.3	39.4	37.8	13.5	NS
Transurethral resection	8.9	39.7	33.6	17.8	
Co-morbidity					
No co-morbidity	10.2	42.2	35	12.6	0.0621
Any co-morbidity	8	36.7	37.7	17.6	

NS: not significant.

Results of Kruskal–Wallis test distribution for the occurrence of any GU toxicity

Patients characteristics	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3–4 (%)	P-value
All patients	25.2	43.2	24.7	6.9	
Number	102	175	100	28	
Age					
Up to 70 years	23.6	50.5	20.4	5.5	NS
Over 70 years	27.5	35.4	29.6	7.4	
Treatment arm					
Arm 1 (no LHRHa)	23.3	46	24.3	6.4	NS
Arm 2 (LHRHa)	27.6	40.9	25.1	6.4	
Total radiation dose					
<68 Gy	53.3	26.7	11.1	8.9	0.0003
≥68 Gy	21.7	45.3	26.4	6.7	
Treatment field size					
Large fields	25.3	43.2	25	6.5	NS
Small fields	26	44.9	23.2	5.8	
Previous surgery					
Only biopsy	20.8	45.6	26.7	6.9	0.0342
Transurethral resection	32.9	39.1	21.2	6.8	
Co-morbidity					
No co-morbidity	29.6	41.7	22.8	5.8	0.0434
Any co-morbidity	20.6	44.7	26.6	8	

NS: not significant.

Results of Kruskal–Wallis test distribution for the occurrence of any lower GI toxicity

Patients characteristics	G0 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3–4 (%)	P-value
All patients	39.5	33.6	18.3	8.6	
Number	160	136	74	35	
Age					
Up to 70 years	40.7	36.6	17.6	5.1	NS
Over 70 years	38.1	30.2	19	12.7	
Treatment arm					
Arm 1 (no LHRHa)	37.1	34.7	17.3	10.9	NS
Arm 2 (LHRHa)	41.9	32.5	19.2	6.4	
Total radiation dose					
<68 Gy	46.7	15.6	24.4	13.3	NS
≥68 Gy	38.6	35.8	17.5	8.1	
Treatment field size					
Large fields	37.5	34.2	19	9.2	0.0576
Small fields	49.3	30.4	14.5	5.8	
Previous surgery					
Only biopsy	42.9	31.3	18.9	6.9	NS
Transurethral resection	33.6	37.7	17.1	11.6	
Co-morbidity					
No co-morbidity	42.7	34	17	6.3	NS
Any co-morbidity	36.2	33.2	19.6	11	

NS: not significant.

b. FICHAS TÉCNICAS

AEMPS ⁴³

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

⁴³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Goserelina Trimestral 10,8 mg implante en jeringa precargada. Febrero 2020



- 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$) 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 ^a
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Disminución de la libido ^b
	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	Insuficiencia cardíaca ^c , infarto de miocardio ^c
	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofoco ^b
	Frecuentes	Presión arterial anormal ^d
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 ^b
	Frecuentes	Erupción cutánea ^e
	No conocida	Alopecia ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor óseo ^g
	Poco frecuentes	Artralgia
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

ESTADOS UNIDOS

Ha aprobado goserelina 10.8 mg en combinación con flutamida para el tratamiento del carcinoma de próstata localizado en estadio T2b-T4 (estadio B2-C). El tratamiento con debe comenzar 8 semanas antes de iniciar la radioterapia y continuar durante la radioterapia.

ESPAÑA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), señala su aprobación para goserelina 10.8 mg para el tratamiento del cáncer de próstata, cuando la terapia hormonal está indicada. No especifica su aprobación para cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo.

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

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.⁴⁴

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 adyuvante a la Radioterapia en pacientes con Cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado. En la solicitud, la institución reporta tener 60 casos al año.

El cáncer de próstata localmente avanzado es el que se diseminó localmente fuera de la glándula prostática pero no a órganos más distantes, corresponde dentro de la clasificación Tumor, Ganglios linfáticos Regionales y Metástasis, al estadio T3-4, N0, M0. Existen diferentes definiciones para el cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo entre ellas la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) lo define con las siguientes

⁴⁴ 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



características: estadio T3a, grupo 4 o 5 según Gleason y antígeno prostático específico (PSA) >20 micrograms/L (>20 nanograms/mL).

La terapia hormonal o la radioterapia han sido durante décadas tratamientos aceptables para el cáncer de próstata localmente avanzado. Actualmente se sostiene que la adición de terapia hormonal a la radiación agrega beneficios de supervivencia en comparación con la radiación, sin embargo, el efecto de este enfoque aún no está claro.

Entre las opciones de la terapia hormonal se incluye supresión androgénica (ADT), siendo una de las opciones los agonistas de la LHRH que incluyen los agentes activos leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina, histrelina.

Goserelina es un decapeptido 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 de tratamiento para hombres con cáncer de próstata de riesgo alto o muy alto clínicamente localizado incluye: Radioterapia de haz externo (EBRT) con ADT a largo plazo. No establece preferencias con respecto a los agentes activos para ADT.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidas en el presente informe, recomienda prostatectomía radical o radioterapia (administrada como radioterapia de haz externo sola o en combinación con braquiterapia) más terapia de privación de andrógenos (ADT) durante 24 a 36 meses como atención estándar (AUA Recomendación fuerte, Grado A). No se mencionan opciones de preferencia para la ADT.

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 combinación con radioterapia en comparación a radioterapia.

En relación a la eficacia clínica comparativa la evidencia disponible permitió observar que la aprobación de la indicación por la FDA fue realizada en base a un estudio aleatorizado controlado multicéntrico, que evaluó, los efectos del tratamiento hormonal combinado con radiación en comparación a radiación, en pacientes con tumores primarios voluminosos localizados en la próstata (etapa B2) o que se extendían más allá de la cápsula prostática (etapa C) con o sin compromiso de los ganglios pélvicos. La formulación de goserelina empleada fue de 3.6 implante administrado cada 28 días. La terapia hormonal combinada más radiación en comparación a la radiación se asoció con una mayor tasa en falla local (16 % frente a 33 % a los 4 años, $p < 0,001$), reducción de la incidencia de metástasis a distancia no significativa (27 % frente a 36 % a los 4 años, $p = 0,058$), mediana de SLE modesta (4,4 frente a 2,6 años, $p < 0,001$) y así mismo con una mediana SLE modesta (2,7 frente a 1,5 años, $p < 0,001$) en base al nivel normal de PSA como criterio para evaluar SLE.

No se encontraron revisiones sistemáticas. Se identificaron dos ensayos clínicos uno de ellos realizado por Bolla and et al 1997 (sus actualizaciones 2002 y 2010) y el segundo por Pilepich M and et al. (2005). En el estudio de Bolla and et al (2010), la SLE a 10 años fue del 22,7 % (IC del 95 %: 16,3–29,7) en el grupo de radioterapia y del 47,7 % (39,0–56,0) en el grupo de tratamiento combinado (HR= 0,42, IC del 95 % 0,33–0,55, $p < 0,0001$). La SG a 10 años fue del 39,8 % (IC del 95 %: 31,9–47,5) en pacientes que recibieron radioterapia sola y del 58,1 % (49,2–66,0) en los que recibieron tratamiento combinado (HR =0,60, IC del 95 % 0,45–0,80, $p = 0,0004$). La mortalidad específica por cáncer de próstata a 10 años



fue del 30,4 % (IC del 95 % 23,2–37,5) en el grupo que recibió radioterapia y del 10,3 % (5,1–15,4) en el grupo de terapia combinada (HR 0,38, IC 95% 0,24–0,60, $p < 0,0001$). La mortalidad cardiovascular entre los grupos de tratamiento solo se evaluó en pacientes que tenían problemas cardiovasculares al ingresar al estudio. En el estudio de Pilepich M and et al. (2005), se reportó que luego un seguimiento a 10 años la incidencia de mortalidad específica por cáncer de próstata fue del 16 % y el 22 % para los brazos adyuvante y control, respectivamente. La incidencia de metástasis a distancia fue del 24% en el brazo adyuvante y 39% en el brazo control ($p = 0,0001$). La SLE fue del 37 % y del 23 % en los brazos adyuvante y control, respectivamente, ($p = 0,0001$). La SLE en función del nivel de PSA (1,5 ng/ml) fue del 31 % en el brazo adyuvante y del 9 % en el brazo de control años ($p = 0,0001$). Si bien se observan beneficios a favor de la combinación en relación a la radioterapia, existe incertidumbre para la generalización o extrapolación de resultados (validez externa), debido al alto riesgo de sesgo que se observan en el diseño metodológico de los estudios (validez interna) y la escasa evidencia que se encuentra disponible.

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. En el estudio de Bolla and et al 1997 se reportó que entre los pacientes que recibieron goserelina, el 62% presentó sofocos, el 34 % presentó más de tres por día. Durante el seguimiento, 29% frente a 16%, $p = 0,002$ en el grupo de tratamiento combinado y el grupo de radioterapia respectivamente, presentaron incontinencia tardía de grado 1 a 3. Las proporciones de pacientes con estenosis uretral tardía de grado 1 a 3 se presentó en el 20% en el grupo de tratamiento combinado frente a 13 % en el grupo de radioterapia, sin embargo, no fueron significativamente diferentes ($p = 0,09$). Se presentaron reacciones adversas a goserelina en 38 pacientes (19%): sofocos (22 pacientes), ginecomastia (4), mastodinia (1), dolor mamario y galactorrea (1), sudoración (2), debilidad (2), depresión (1), trombosis venosa profunda (1) y reacciones no especificadas (4).

En relación a los costos, 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. Esta inversión podría llevar a un impacto económico en las instituciones de nuestro país, llevándolas a dejar de invertir en tecnologías más costo-efectivas.

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, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.