



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACION DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Goserelina 3.6mg Implante
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer de mama y cáncer de próstata

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La goserelina es un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH). Su administración produce una disminución en la secreción de hormona luteinizante, que origina una reducción de la concentración de testosterona sérica (varones) y de estradiol sérico (mujeres).

- Las indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA)¹ y la European Medicines Agency (EMA)² son:
 - En combinación con flutamida para el manejo de carcinoma de próstata localmente confinado T2b-T4 (estadios B2-C). El tratamiento con Goserelina y flutamida debe iniciarse 8 semanas antes de iniciar la radioterapia y continuar durante la terapia de radiación.
 - En el tratamiento paliativo de carcinoma de próstata avanzado.
 - En el tratamiento paliativo del cáncer de mama avanzado en mujeres pre y perimenopáusicas.
- Dosis:
Goserelina 3.6mg debe ser administrado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen cada 28 días (4 semanas).

2.1 EFICACIA

Cáncer de próstata:

- **Sarosdy F. et al. (1998).**³ Evaluaron la eficacia y tolerabilidad de 2 antiandrógenos, bicalutamida y flutamida, combinado con leuprorelina (7.5mg cada 28 días) y goserelina (3.6mg cada 28 días), en pacientes con Cáncer de próstata Estadio D2. Un análisis comparó Goserelina más la terapia antiandrógena con leuprorelina más

¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 07/12/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

² European Medicines Agency (EMA). Accesado el 10/12/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

³ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88.



terapia antiandrógena; un segundo análisis comparo los cuatro regímenes combinados con bloqueo androgénico. Los porcentajes de la progresión de eventos de goserelina más antiandrógeno y leuprolide más antiandrógeno fueron similares (70.9% frente a 73,3%, respectivamente) y muerte fue (54.3% y 56.8%, respectivamente). Los hazard ratios fueron de 0,99 (IC del 95%: 0,84 a 1,18; P = 0,92) y 0,91 (IC del 95%: 0,75 a 1,11; P = 0,34) para el tiempo hasta la progresión y la supervivencia, respectivamente.

TABLE II. Number of progression events and deaths and hazard ratios (with 95% confidence interval and P values) for goserelin plus antiandrogen and leuprolide plus antiandrogen therapies

	No. of Events: Goserelin + Antiandrogen (n = 540)	No. of Events: Leuprolide + Antiandrogen (n = 273)	Hazard Ratio: Goserelin + Antiandrogen to Leuprolide + Antiandrogen	95% CI	P Value
Progression	383 (71%)	200 (73%)	0.99	0.84-1.18	0.92
Survival	293 (54%)	155 (57%)	0.91	0.75-1.11	0.34

Key: CI = confidence interval.

- En el segundo análisis donde compararon los 4 grupos, no hubo diferencias significativas en los resultados entre la goserelina más bicalutamida, goserelina más flutamida o leuprolide más bicalutamida, pero la terapia de Leuprorelina más flutamida tuvieron peor resultado que los otros 3 tratamientos. Estos resultados de supervivencia deben ser interpretados con precaución, ya que el ensayo no fue diseñado con poder estadístico para hacer una comparación entre los 4 grupos.

TABLE V. Number (%) of progression events and deaths for the four combined androgen blockade groups

	Number of Progression Events (%)	No. of Deaths (%)
Leuprolide + bicalutamide (n = 136)	94 (69)	67 (49)
Leuprolide + flutamide (n = 137)	106 (77)	88 (64)
Goserelin + bicalutamide (n = 268)	193 (72)	146 (54)
Goserelin + flutamide (n = 272)	190 (70)	147 (54)

- **Dias Silva E. et al (2012)⁴**. Evaluaron la eficiencia relativa de leuprorelina 3.75 mg, leuprorelina 7.5mg, y Goserelina 3.6mg en relación a la reducción de testosterona en suero con respecto a los niveles de castración. Evaluaron prospectivamente 60 pacientes con cáncer de próstata avanzado de los cuales se asignaron aleatoriamente para recibir ya sea leuprorelina 3.75mg, leuprorelina 7.5 mg o goserelina 3.6mg aplicados mensualmente. Los valores de testosterona fueron tomados en dos tiempos antes del tratamiento y 3 meses después del tratamiento. De los pacientes que recibieron leuprorelina 3.75mg, leuprorelina 7.5mg y goserelina 3.6mg, 26.3%, 25% y 35% respectivamente no alcanzaron niveles de castración, considerando el nivel de testosterona $\leq 50\text{ng/dl}$ y 68.4%, 30% y 45% respectivamente, no alcanzaron los niveles de castración, considerando un nivel de testosterona $\leq 20\text{ng/dl}$.

⁴ Elcio Dias Silva et al. Goserelin versus Leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. Int Urol Nephrol (2012) 44:1039-1044.



- Seidenfeld et al. (2005)⁵ Una revisión sistemática comparó agonistas de LHRH con orquiectomía o Dietilestilbestrol y comparo antiandrógenos con alguna de estas tres alternativas. Se incluyeron diez ensayos de agonistas de la LHRH con 1908 pacientes que reportaron una diferencia significativa en la supervivencia global. El hazard ratio mostró que los agonistas de la LHRH son equivalentes a orquiectomía (HR: 1.1262, IC95% 0.915 – 1.386). No hubo pruebas de una diferencia en la supervivencia global entre los agonistas LHRH, aunque los IC fueron más amplios para Leuprorelina (HR: 1.0994, IC95% 0.207 -5.835) y Buserelina (HR: 1.1315, IC95% 0.533 – 2.404) que para goserelina (HR: 1.1172, IC 95% 0.898 -1.390). La evidencia de 8 ensayos que incluían a 2717 pacientes sugieren que los antiandrógenos no esteroideos se asocia con una menor supervivencia global. El IC para el HR se acercó a la significancia estadística (HR: 1.22, IC 0.988 – 1.496). Los retiros del tratamiento fueron menos frecuentes con agonistas de LHRH (0% a 4%) que con antiandrógenos no esteroideos (4% a 10%).

Cáncer de mama:

- **Klijn et al (2001)⁶** En un metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados en mujeres con cáncer de mama avanzado la adición de tamoxifeno a la terapia agonista con la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) aumentó significativamente la duración global de la supervivencia, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global en comparación con el agonista LHRH solo (P ≤ 0,03) Este aumento de la supervivencia fue equivalente a una reducción del 22% en el riesgo de muerte y una reducción del 30% en el riesgo de progresión de la muerte para el grupo de tratamiento combinado. En total, 250 mujeres recibieron tratamiento combinado y 256 recibieron agonistas LHRH solos. Goserelina fue el agonista LHRH en 79% de los pacientes y buserelina se utilizó en el 21% restante. La duración media de la respuesta fue de 602 días con la terapia de combinación y 350 días para la monoterapia con agonistas LHRH.

Table 2. Treatment Regimens and Eligibility Criteria

	International Trial	EORTC Trial	Italian Trial	Japanese Trial
Start accrual	1988	1988	1988	1994
Treatment regimens	LHRH agonist LHRH agonist + tamoxifen	LHRH agonist LHRH agonist + tamoxifen Tamoxifen	LHRH agonist LHRH agonist + tamoxifen Ovarian ablation Ovarian ablation + tamoxifen	LHRH agonist LHRH agonist + tamoxifen
LHRH agonist	Goserelin 3.6 mg SC depot once every 4 weeks	Buserelin 6.6 mg SC depot first 12 weeks every 6 weeks, then every 8 weeks	Goserelin 3.6 mg SC depot once every 4 weeks	Goserelin 3.6 mg SC depot once every 4 weeks
Tamoxifen	20 mg twice daily	20 mg twice daily	30 mg daily	20 mg daily
Menopausal status definition	Menstrual cycle at least once during last year	Menstrual cycle at least once every 3 months	Menstrual cycle at least once during last year	Regular menstrual cycles
Prior endocrine therapy	No adjuvant endocrine therapy during last 6 months	No adjuvant endocrine therapy during last year	No prior endocrine therapy for advanced disease	No adjuvant endocrine therapy during last 4 weeks
Prior chemotherapy	No adjuvant chemotherapy during last 6 months	No adjuvant chemotherapy during last 6 months	No prior chemotherapy for advanced disease	No adjuvant chemotherapy during last 4 weeks
Receptor status	ER+ and ER- ER unknown	ER+ and/or PR+ Unknown and DFI > 2 years	ER+ ER unknown	ER+ ER unknown

Abbreviation: DFI, disease-free interval.

⁵ Ann Intern Med. 2000 Apr 4;132(7):566-77

⁶ Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomised trials. Journal of Clinical Oncology 2001;19:343-53



- **Taylor C.W. (1998)⁷** Compararon supervivencia libre de complicaciones y supervivencia global en pacientes con cáncer metastásico tratados con goserelina versus ovariectomía. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a goserelina (3.6 mg subcutánea cada 4 semanas (n=69) versus ovariectomía (n=67). Los resultados de supervivencia libre de complicaciones y supervivencia global fueron similares para goserelina y ovariectomía. El hazard ratio de muerte goserelina/ovariectomía fue 80 y el correspondiente IC95% fue de 0.53 – 1.20. El test del 50% de mejoría en la supervivencia debido a la ovariectomía fue rechazada en (P = 0.006). Goserelina disminuyó los niveles de estradiol sérico a niveles posmenopáusicos.
- **Ensayos clínicos que aprobaron su autorización:**

Carcinoma prostático estadio B2-C:

Los efectos del tratamiento hormonal combinado con radiación fueron estudiados en 466 pacientes (231 tratados con goserelina+flutamida+radiación y 235 solo con radiación) con tumores primarios voluminosos confinados a la próstata (estadio B2) o extendido más allá de la capsula (estadio C), con o sin afectación de los ganglios pélvicos.

En este estudio controlado, multicéntrico, la administración de goserelina (3.6mg depot) y cápsulas de flutamida (250mg tres veces al día) antes y durante la radiación fue asociado con una tasa significativamente baja de falla local comparado a la radiación sola (16% vs 33% a los 4 años, p<0.001). La combinación de la terapia también resultó en una tendencia hacia la reducción de la incidencia de metástasis a distancia (27% vs 36% a los 4 años, p=0.058). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento hormonal completo combinado con la radiación, en comparación con los pacientes que recibieron radioterapia sola (4,4 frente a 2,6 años, P <0,001). La inclusión de niveles normales de PSA como un criterio para la supervivencia sin enfermedad también dio lugar a un incremento significativo en la mediana de supervivencia sin enfermedad en pacientes que recibieron la terapia combinada (2.7 vs 1.5 años, p<0.001).

Carcinoma prostático:

En estudios controlados de pacientes con cáncer de próstata avanzado comparando goserelina con la orquiectomía, las respuestas endocrinas a largo plazo y las respuestas objetivas fueron similares entre los dos brazos de tratamiento. Además, la duración de supervivencia fue similar entre los dos grupos de tratamiento en un ensayo comparativo.

Cáncer de mama:

The Southwest Oncology Group condujo un estudio clínico aleatorio, prospectivo (SWOG-8692 [INT-0075]) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo a receptores de estrógeno o positivo a receptores de progesterona, en el que se comparó a goserelina con la ooforectomía. Sobre la base de datos provisionales obtenidos de 124 mujeres, la mejor respuesta objetiva (RC+RP) para el grupo tratado con goserelina es del 22% frente al 12% para el

⁷ Taylor C.W. et al Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. American Society of Clinical Oncology. 1998



grupo ooforectomizado. La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico es de 6.7 meses para las pacientes tratadas con goserelina y de 5.5 meses para las tratadas con ooforectomía. La mediana del tiempo de supervivencia con goserelina es de 33.2 meses y con ooforectomía, de 33.6 meses.

Se registraron respuestas subjetivas basadas en las medidas de control del dolor y estado de competencia con ambos tratamientos; el 48% de las mujeres tratadas con goserelina y el 50% de las tratadas con ooforectomía presentaron respuestas subjetivas. En el estudio clínico (SWOG-8692 [INT 0075]), se comunicó que la concentración media de estradiol después del tratamiento fue de 17.8 pg/ml. (La concentración media de estradiol en las mujeres post-menopáusicas reportado en la literatura es 13pg/ml). Durante la conducción del estudio clínico, las mujeres cuyas concentraciones de estradiol no se redujeron hasta los valores posmenopáusicos, recibieron dos implantes de goserelina aumentando así la dosis del fármaco de 3.6 mg a 7.2mg. Los hallazgos fueron similares en los estudios clínicos no controlados en que participaron pacientes con cáncer de mama positivo y negativo a receptores hormonales. En los estudios clínicos no controlados (de Fase II y estudio 2302) participaron mujeres premenopáusicas con estado de receptor de estrógeno positivo, negativo o desconocido. Se observaron respuestas tumorales objetivas independientemente del estado de receptor de estrógeno, como se puede observar en el cuadro siguiente:

ER Status	CR + PR/Total No. (%)	
	Phase II (N=228)	Trial 2302 (N=159)
Positive	43/119 (36)	31/86 (36)
Negative	6/33 (18)	3/26 (10)
Unknown	20/76 (26)	18/44 (41)

2.2 SEGURIDAD

- Sarosdy F. et al. (1998).⁸ La terapias de Goserelina más antiandrógeno y Leuprorelina más antiandrógeno fueron generalmente bien tolerados y los efectos adversos asociados con la administración depot ocurrió con una baja frecuencia en ambos grupos.

⁸ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88.



TABLE III. Common adverse events (10% or more in either group), Irrespective of causality, for goserelin plus antiandrogen and leuprolide plus antiandrogen therapies

Adverse Event	No. (%)	
	Goserelin + Antiandrogen (n = 540)	Leuprolide + Antiandrogen (n = 273)
Hot flashes	278 (52)	150 (55)
Pain	181 (34)	88 (32)
Back pain	131 (24)	76 (28)
Asthenia	123 (23)	53 (19)
Diarrhea	101 (19)	55 (20)
Constipation	100 (19)	56 (20)
Pelvic pain	98 (18)	57 (21)
Nausea	76 (14)	34 (12)
Nocturia	68 (13)	36 (13)
Abdominal pain	66 (12)	26 (9)
Peripheral edema	66 (12)	29 (11)
Dyspnea	57 (11)	26 (10)
Bone pain	56 (10)	24 (9)
Anemia	53 (9)	32 (12)
Dizziness	44 (8)	32 (12)

- Los perfiles de efectos secundarios de los cuatro grupos fueron generalmente similares, la diarrea fue más frecuente entre los pacientes tratados con flutamida y hematuria fue más común entre los pacientes tratados con bicalutamida
- **Taylor C.W. (1998)** Las reacciones adversas más frecuentes fueron sofocos (75% vs 46%) y exacerbación del tumor (16% vs 3%) que se presentaron con goserelina versus ovariectomía.
- **Reacciones adversas reportadas en los estudios para su autorización**

Carcinoma prostático estadio B2-C:

El tratamiento con goserelina y flutamida no aumentó sustancialmente la toxicidad de la radioterapia por sí sola. Durante un estudio clínico multicéntrico comparando goserelina + flutamida + radiación con la radiación solamente, se informaron las siguientes experiencias adversas. Las comunicadas con mayor frecuencia (más del 5%) se enumeran a continuación:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DURANTE LA RADIOTERAPIA AGUDA (dentro de los primeros 90 días de radioterapia)		
	(n=231) flutamida + ZOLADEX + radioterapia % del total	(n=235) Radioterapia solamente % del total
Recto/intestino grueso	80	76
Vejiga	58	60
Piel	37	37
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DURANTE LA FASE DE RADIACIÓN TARDÍA (después de 90 días de radioterapia)		
	(n=231) flutamida + ZOLADEX+ radioterapia % del total	(n=235) Radioterapia solamente % del total
Diarrea	36	40
Cistitis	16	16
Hemorragia rectal	14	20
Proctitis	8	8
Hematuria	7	12



Se obtuvieron datos adicionales sobre acontecimientos adversos para el grupo tratado con la combinación farmacológica asociada con radioterapia sobre las fases de tratamiento hormonal y tratamiento hormonal más radioterapia del estudio. Las experiencias adversas que ocurrieron en más del 5% de los pacientes de este grupo, en ambas partes del estudio, fueron sofocos (46%), diarrea (40%), náuseas (9%) y erupción cutánea (8%).

Carcinoma prostático:

En los estudios clínicos controlados, comparando goserelina con la orquiectomía, se informaron los siguientes acontecimientos como reacciones adversas en más del 5% de los pacientes.

ACONTECIMIENTO ADVERSO	TRATAMIENTO RECIBIDO		ORQUIECTOMIA	
	ZOLADEX (n=242) %	%	(n=254) %	%
Sofocos	62	53	6	1
Trastorno sexual	21	15	6	4
Reducción en erecciones	18	16	5	2
Síntomas de las vías urinarias inferiores	13	8	5	3
Letargo	8	4	5	1
Dolor (peor en los primeros 30 días)	8	3	5	4
Edema	7	8	5	1
Infección respiratoria superior	7	2	5	2
			0	18†

† Se informaron complicaciones relacionadas con la cirugía en el 18% de los pacientes sometidos a orquiectomía, mientras que solo el 3% de los pacientes tratados con ZOLADEX informaron reacciones adversas en el sitio de la inyección. Las complicaciones quirúrgicas incluyeron infección del escroto (5.9%), dolor en la ingle (4.7%), rezumado de la herida (3.1%), hematoma en el escroto (2.8%), molestias en el sitio de la incisión (1.6%) y necrosis cutánea (1.2%).

Cáncer de mama:

En un estudio clínico controlado (SWOG-8692) en que se comparó goserelina con la ooforectomía en mujeres pre y perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado, se reportaron los siguientes eventos con una frecuencia del 5% o mayor en cada grupo, independientemente de la causalidad.

ACONTECIMIENTO ADVERSO	TRATAMIENTO RECIBIDO ZOLADEX (n=57) % de pacientes	OOFORECTOMIA (n=55) % de pacientes
Sofocos	70	47
Empeoramiento del tumor	23	4
Náuseas	11	7
Edema	5	0
Malestar/fatiga/letargo	5	2
Vómitos	4	7

2.3 COSTO

Unidad Ejecutora	Descripción	Concentración	Forma Farmac	PRECIO OPE 2012 - 11
INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL SUR - IR	GOSERELINA	3.6 mg	IMPLA	634.38
INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - NORTE - DR	GOSERELINA	3.6 mg	IMPLA	634.38
HOSP NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	GOSERELINA	3.6 mg	IMPLA	558.25
INST. ESPECIALIZADO ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DR. EDUARD	GOSERELINA	3.6 mg	IMPLA	634.38



2.4 REGISTROS ⁹

- Goserelina cuenta con un solo Registro Sanitario vigente.

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 2.4% en la progresión de eventos de goserelina más antiandrógeno y leuprolida más antiandrógeno.

Respecto a la seguridad es similar a la terapia estándar.

El análisis de costo incremental respecto a la terapia estándar muestra que por cada paciente castrado al año con Goserelina hay que gastar S/. 187190 nuevos soles. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia estándar a 60 pacientes (Ver Cuadro).

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Goserelina implante en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

Medicamentos	R. Goserelina	R. Triptorelina 3.75mg	R. Triptorelina 11.25mg	R. Leuprorelina 11.25mg	R. Estándar
Leuprorelina 7.5mg c/mes					260
Leuprorelina 11.25mg c/3meses				1875	
Goserelina 3.6 implante c/mes	634.38				
Triptorelina 3.75mg c/mes		240			
Triptorelina 11.25mg c/3meses			1575		
Total anual	7612.56	2880	6300	7500	3120
Costo Incremental	4492.56	-240	3180	4380	
Variación Eficacia	0.024 ¹⁰	0.05 ¹¹	0.05 ¹²	0.008 ¹³	
Seguridad	Similar ¹⁴	Similar	Similar	Similar	
Dinero/paciente castrado	187190	-4800	63600	547500	
Pacientes desprotegidos con estándar	60	-2	20	175	

⁹ Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Accedido el 10/12/12

¹⁰ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88.

¹¹ C.F.Heyns et al.Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. Accepted for publication 8 April 2003

¹² C.F.Heyns et al.Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. Accepted for publication 8 April 2003

¹³ Persad R .Leuprorelin Acetate in Prostate Cancer: A European Update. J.urol.Urogynakol.Sonderheft 3/2002

¹⁴ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88