



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Leuprorelina Acetato 11.25 mg inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer de próstata Cáncer de mama

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El acetato de Leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH), administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina¹.

En el hombre, la administración de acetato de leuprorelina produce un aumento inicial en los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de esteroides gonadales (testosterona, dihidrotestosterona en varones y estrona, estradiol en mujeres premenopáusicas)².

El acetato de Leuprorelina no es activo cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de este fármaco es comparable por vía subcutánea e intramuscular.

La base de datos de Uptodate señala la siguiente dosificación³:

- En cáncer de próstata avanzado
Administración por vía intramuscular (IM):
7.5 mg (mensual): 7.5 mg cada mes o
22.5 mg (3 meses): 22.5 mg cada 12 semanas o
30 mg (4 meses): 30 mg cada 16 semanas o
45 mg (6 meses): 45 mg cada 24 semanas
Administración por vía Subcutánea:

¹ Leuprorelina 11.25. Ficha Técnica de Evaluación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2010

² Leuprorelina 11.25. Ficha Técnica de Evaluación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2010

³ Leuprolide: Drug information. Uptodate 2012



7.5 mg mensual o 22.5 mg cada 3 meses o 30 mg cada 4 meses o 45 mg cada 6 meses

- En cáncer de mama (fuera de indicación):

3.75 mg cada 28 días hasta 24 meses

11.25 mg cada 3 meses hasta 24 meses

El objetivo de la terapia de privación androgénica es bajar el nivel de testosterona en suero por lo menos en la misma medida que el obtenido con la orquiectomía quirúrgica. Históricamente, se ha correlacionado con un nivel de <50 ng/dL⁴

2.1 EFICACIA

En un estudio realizado por Persad sobre Leuprorelina en cáncer de próstata, el investigador realiza una revisión de las diferentes formulaciones usadas en Europa y sostiene lo siguiente⁵:

- Los primeros estudios en cáncer de próstata avanzado o metastásico, establecieron la eficacia del uso diario de Leuprorelina (1-20mg) inyección subcutánea (SC) en la supresión de los niveles de testosterona, retraso en progresión del tumor y alivio los síntomas de cáncer. Sin embargo la mayoría de los estudios se han llevado a cabo con formulaciones de depósito de un mes y tres meses.

Inyección mensual

- En estudios open label se observó que las inyecciones de depósito administradas a intervalos de cuatro semanas o un mes en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático (Tabla 1) redujo la testosterona sérica a niveles de orquiectomía quirúrgica durante el primer mes y permaneció en ese nivel durante la terapia (hasta 63 meses). Al reporte de dolor óseo y síntomas urinarios se redujo la dosis, y el estado funcional mejoró o se estabilizó. El valor del PSA disminuyó notablemente. Sobre un período de seguimiento de 3-24 meses, se detuvo la progresión de la enfermedad hasta en el 95% de los pacientes. Aunque las dosis utilizadas en las inyecciones de un mes en los ensayos clínicos han variado 3,75 a 7,5 mg una dosis de 3,75 mg ha demostrado suprimir la síntesis de testosterona gonadal a niveles de orquiectomía quirúrgica. No hay diferencia en los efectos de administración subcutánea o intramuscular por esta razón, la Comisión Europea recomienda la dosis de 3,75 mg en inyección de depósito de un mes administrada por vía SC o IM. Después de dos días, la curvas farmacocinéticas. son las mismas. La única diferencia práctica entre las dos rutas es que la inyección SC a veces puede ser más conveniente.

⁴ Richard J Lee, Matthew R Smith, Initial hormone therapy for metastatic prostate cancer. Uptodate 2012

⁵ Persad R .Leuprorelin Acetate in Prostate Cancer: A European Update. J.urol.Urogynakol.Sonderhelt 3/2002



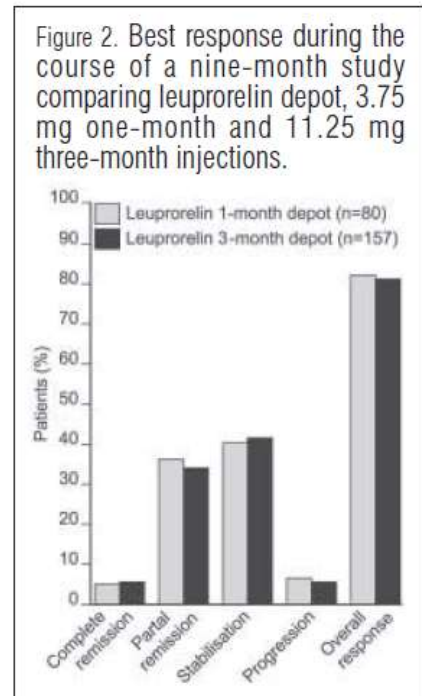
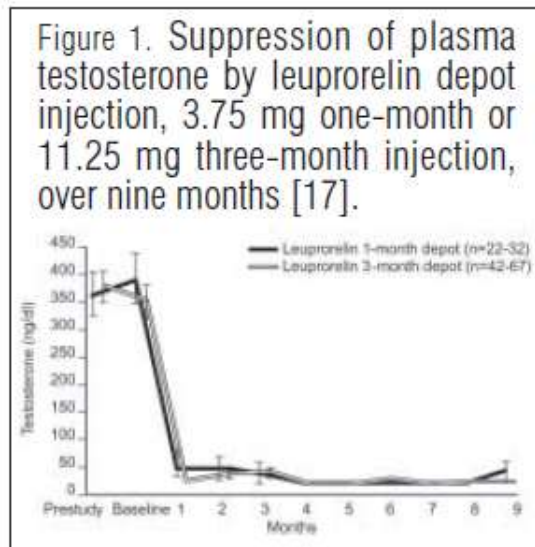
Table 1. Major studies of the 1-month and 3-month formulations of leuporelin in prostate cancer

Study	n	Regimen	Duration (months)	Objective response* (%)
Akaza 1990 [30]	81	3.75 or 7.5 mg 1-month	3	86
Bischoff 1990 [36]	190	3.75 or 7.5 mg 1-month	1-15	88
O'Brien 1990 [35]	48	3.75 or 7.5 mg 1-month	3	90
Navratil 1990 [32]	18	3.75 mg 1-month	7	83
Rizzo 1990 [31]	43	3.75, 7.5, 15 or 30 mg 1-month	12	88
Wechsel 1996 [17]	80	3.75 mg 1-month	9	81
Wechsel 1996 [17]	157	11.25 mg 1-month	9	80

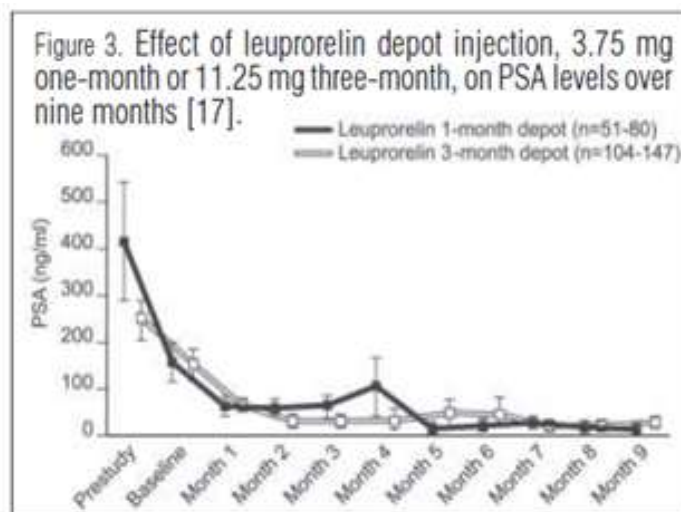
*no change, partial response or complete response

Inyección de tres meses

- La disponibilidad de una opción de frecuencias de inyección (un mes o tres meses) ofrece un tratamiento más individualizado, orientada al paciente. La formulación de Leuporelina de depósito de tres meses son administradas por inyección sc. La inyección de tres meses reduce el número total de inyecciones a cuatro por año, y puede ser programado para que coincida con un horario de tres meses o seis meses de control médico. Esto puede reducir el número de visitas médicas innecesarias. Una reducción en el número de inyecciones también pueden reducir el estrés en pacientes, que son a menudo personas de edad avanzada con múltiples enfermedades.
- En un estudio aleatorizado, open label, comparativo que evaluó la eficacia, seguridad y la tolerabilidad de Leuporelina depot de un mes y tres meses en pacientes con cáncer prostático avanzado, se observó que una única dosis de 11,25 mg de tres meses ha mostrado ser terapéuticamente equivalente a una sola dosis de un mes de 3,75 mg. inyectada tres veces (Tabla1, Figura 1). Este estudio incluyó a 237 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático, tratado durante nueve meses con la formulación de un mes 3,75 mg (n = 80) o la formulación de tres meses 11,25 mg de (n = 157). Las dos formulaciones de Leuporelina fueron similares en términos de respuesta clínica y tolerabilidad. Comparando las formulaciones de un mes con la de tres meses (Figura 2), la remisión completa se produjo en 5,0% versus 5,7% de los pacientes, remisión parcial en el 36,3% frente al 33,8% y la estabilización en el 40,0% frente a 40,8% (es decir, la eficacia fue comparable).



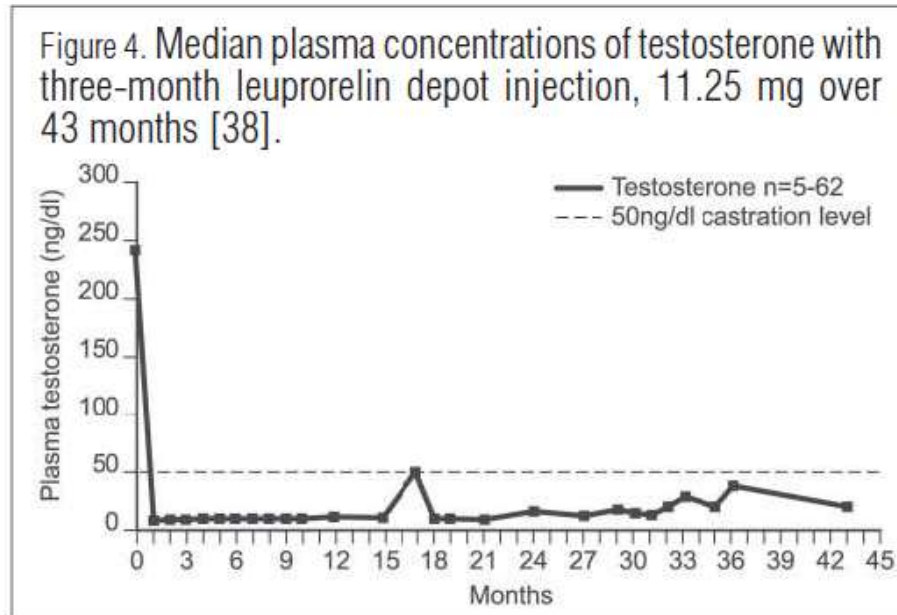
- Las dos formulaciones han producido efectos endocrinos virtualmente idénticos, con un descenso pronunciado de los niveles séricos de testosterona y gonadotropina y una reducción marcada en los niveles de PSA (figura 3). Luego de nueve meses de tratamiento, los valores de PSA se normalizaron ($< \text{ó} = 4 \text{ ng / ml}$) en 65,2% de los pacientes que recibieron inyecciones de un mes y el 66,1% en los que recibieron inyecciones tres meses.



- Treinta y siete pacientes fueron reclutados en un estudio de seguimiento a largo plazo, en el cual recibieron tratamiento con la formulación de tres meses por un periodo máximo de 43 meses (Figura 4). La Supresión de testosterona en suero a niveles de orquiectomía quirúrgica se mantuvo durante todo el estudio. La naturaleza y la gravedad de eventos adversos fue similar a la que se observó en estudios



anteriores. Este estudio de seguimiento también proporcionó datos prospectivos para el tiempo medio de supervivencia para los 63 pacientes que recibieron tratamiento único de tres meses. La mediana de tiempo de supervivencia desde el inicio del tratamiento fue 3.1 años con una mediana del tiempo para la progresión del tumor de 2.8 años.



Comparación con otros análogos de LHRH

- Pocos estudios han comparado diferentes LHRH análogos. Un meta-análisis sugiere que hay poca o ninguna diferencia entre clínica Leuprorelina, Goserelina y Buserelina en términos de respuesta clínica, aunque diferentes formulaciones pueden diferir en su aceptabilidad por los pacientes. Aunque tanto Leuprorelin y Triptorelina hacen uso de la tecnología de microcápsulas, Goserelina se administra en la forma de un implante en lugar de un inyección. Anecdóticamente, los pacientes ha informado de que prefieren leuprorelina inyección a los implantes de Goserelina, debido a la menor calibre de aguja. Un estudio abierto Randomizado ha comparado Leuprorelina 3,75 mg inyección sc de un mes con triptorelina 3,75 mg, ambos tratamientos fueron igualmente eficaces en la reducción de testosterona sérica a niveles de orquiectomía quirúrgica durante un período de seis meses, aunque testosterona plasmática se redujo más rápidamente con Leuprorelina.

El Hospital Universitario Son Dureta de Palma de Mallorca (España) en su programa de Equivalentes Terapéuticos considera a Goserelina, Triptorelina y Buserelina, como equivalentes terapéuticos a Leuprorelina por ello no los incluye en su Guía farmacoterapéutica del Hospital⁶.

⁶ Programa de Equivalentes Terapéuticos. PET. Hospital Universitario Son Dureta. 3ª edición. Junio 2001



Programa de Equivalentes Terapéuticos. PET. Hospital Universitario Son Dureta.
3ª edición. Junio 2001

GRUPO L. CITOSTATICOS

L01E1A-Análogos de hormonas liberadoras de gonadotropinas

INCLUIDOS EN GUIA

Leuporelina

MEDICAMENTO NO EN GUIA	SUSTITUIR POR :
Goserelina depot (<i>Zoladex</i>) 3,6 mg/4 semanas SC	Leuporelina acetato (<i>Procrin Depot, Ginecrin Depot</i>) <u>Próstata</u> : <i>Procrin Depot</i> 7.5mg/4 semanas IM <u>Endometriosis y fibroma uterino</u> : <i>Ginecrin Depot</i> 3,75mg/4 semanas IM
Buserelina acetato (<i>Suprefact vial</i>) 0,5 mg/24h SC	Leuporelina (<i>Procrin vial</i> multidosis 14 mg en 2,8 ml) 1mg (0.2ml) /24h SC
Triptorelina (<i>Decapeptyl</i>) 3,75 mg /4 semanas IM	Leuporelina acetato (<i>Procrin Depot, Ginecrin Depot</i>) <u>Próstata</u> : <i>Procrin depot</i> 7,5 mg /4 semanas IM. <u>Endometriosis y fibromas uterinos</u> : <i>Ginecrin Depot</i> 3,75 mg /4 semanas IM

2.2 SEGURIDAD

Los siguientes acontecimientos adversos están asociados frecuentemente con las acciones farmacológicas de Leuporelina sobre la esteroidogénesis:

Exacerbación del tumor de próstata, agravamiento del tumor de próstata, aumento de peso, pérdida de peso, pérdida o disminución de la libido, aumento de la libido, cefalea, debilidad muscular, vasodilatación, sofocos, hipotensión, hipotensión ortostática. sequedad de piel, hiperhidrosis, rash, urticaria, crecimiento anormal del cabello, trastorno del cabello, sudores nocturnos, hipotricosis, trastorno de la pigmentación, sudor frío, hirsutismo, ginecomastia, mastodinia, disfunción eréctil, dolor testicular, hipertrofia mamaria, dolor de mama, dolor de próstata, inflamación del pene, trastorno del pene, atrofia del testículo, sequedad de mucosas, aumento del antígeno específico de la próstata (PSA), disminución de la densidad ósea.

En caso de exposición prolongada (6 a 12 meses) se ha reportado: diabetes mellitus, trastorno de tolerancia a la glucosa, aumento del colesterol total, aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de triglicéridos, osteoporosis.

Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos y post-comercialización en hombres son los siguientes:

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, disminuyendo después hasta los valores basales o por debajo al final de la segunda semana de tratamiento.

El empeoramiento potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es preocupante en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción urinaria o hematuria, que, si se agrava, puede llevar a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.



2.3 COSTO

Medicamentos	Dosis	Costo Ampolla S/.	Costo tratamiento por año S/.	Costo incremental S/.
Leuprorelina 11.25 mg iny	1 amp c/3 meses	1875.00 ⁷	7500.00	4380.00*
Leuprorelina 7.5 mg iny	1 amp c/mes	260.00 ⁸	3120.00*	
Leuprorelina 3.75 mg iny	1 amp c/mes	100.00 ⁹	1200.00**	6300.00**

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID, para el medicamento Leuprorelina se ha encontrado los siguientes Registros Sanitarios (RS):

Leuprorelina 11.25 mg iny : 2 RS

Leuprorelina 7.5 mg iny : 5 RS

Leuprorelina 3.75 mg iny : 8 RS

2.5 ALTERNATIVA DEL PNUME

Leuprorelina 7.5 mg iny

Leuprorelina 3.75 mg iny

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 0.8% considerándose que la eficacia fue comparable.

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 Leuprorelina 11.25mg inyectable hay que gastar S/. 547500 nuevos soles. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia estándar a 175 pacientes (Ver Cuadro).

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Leuprorelina 11.25mg inyectable en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

⁷ Precios SIS

⁸ Precios SIS

⁹ Precios SIS



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	

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.Sonderhelt 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