



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

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento : TRIPTORELINA 3.75mg y11.25mg INYECTABLE

Indicación/Condición Clínica :

- CANCER DE PROSTATA.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La triptorelina es un decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH). La GnRH es un decapeptido, sintetizado en el hipotálamo y regula la biosíntesis y liberación de las gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimuladora del folículo), por la hipófisis. La triptorelina estimula la hipófisis de forma más eficaz para la secreción de LH y FSH que una dosis similar de gonadorelina, y con una duración de actividad mayor. El aumento de los niveles de LH y FSH conduce inicialmente, a un incremento de la concentración de testosterona sérica en el hombre y de estrógenos séricos en la mujer.

La administración crónica de agonistas de la GnRH da lugar a una inhibición de la secreción hipofisaria de LH y de FSH. Esta inhibición conduce a una reducción de la esteroidogénesis, causando una caída de los niveles de estradiol sérico en la mujer y de testosterona sérica en el hombre, dentro del rango de la posmenopausia o de la castración, respectivamente.

Terapéuticamente, estos resultados conducen a una reducción en el hombre, del crecimiento de tumores prostáticos dependientes de testosterona, y a una reducción en la mujer de los focos de endometriosis y de los miomas uterinos estrógeno-dependientes.¹

2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.² Dosificación:

- Triptorelina en adultos:
 - En Carcinoma de próstata avanzado: IM
 - ✓ 3,75 mg una vez cada 4 semanas o
 - ✓ 11,25 mg una vez cada 12 semanas o
 - ✓ 22,5 mg una vez cada 24 semanas

Up ToDate. Richard J. Lee and Matthew R. Smith. Terapia hormonal inicial para cáncer de próstata metastásico.³ Indican:

¹ AEMPS. Ficha Técnica de Triptorelina (Gonapeptyl). Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

² Up ToDate. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/triptorelin-drug-information?source=search_result&search=TRIPTORELIN

³ Up ToDate. Richard J. Lee and Matthew R. Smith. Terapia hormonal inicial para cáncer de próstata metastásico Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/initial-hormone-therapy-for-metastatic-prostate-cancer?source=search_result&search=triptorelin&selectedTitle=4-12



Las directrices de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomiendan la terapia de privación de andrógenos (ADT) utilizando orquiectomía médica o quirúrgica como tratamiento inicial hormonal en hombres con cáncer de próstata avanzado. La decisión entre el tratamiento médico y quirúrgico se basa en una variedad de factores incluyendo las preferencias del paciente, el coste y la disponibilidad de tratamientos.

El enfoque estándar para el tratamiento inicial de los hombres con cáncer de próstata metastásico sintomático es bajar el nivel de testosterona en suero hasta niveles de castración. Esto se puede lograr ya sea por orquiectomía quirúrgica (castración) u orquiectomía médica (utilizando ya sea una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o un antagonista de la GnRH. Más nuevas modalidades que se han demostrado prolongar la supervivencia en hombres con enfermedad metastásica sólo se han evaluado en los hombres que han progresado después de la terapia de privación de andrógenos (ADT). Para los pacientes tratados con orquiectomía médica, le sugerimos que utilice un antiandrógeno durante dos a cuatro semanas durante el inicio del agonista de GnRH para prevenir una exacerbación de la enfermedad debido al incremento transitorio de los niveles de testosterona (Grado 2B).

Después de la inducción del tratamiento inicial, se sugiere la monoterapia con agonistas de la GnRH en lugar de bloqueo androgénico combinado con un agonista de GnRH más antiandrógeno (Grado 2B). A largo plazo bloqueo androgénico combinado puede tener un modesto beneficio en la supervivencia en comparación con la monoterapia con agonistas de GnRH, pero el bloqueo androgénico combinado tiene más efectos secundarios y mayor costo.

Up ToDate. Nancy A Dawson. Descripción general del tratamiento de cáncer de próstata diseminado.⁴ Indica:

Aunque la mayoría de los hombres con cáncer de próstata son diagnosticados y tratados con éxito, mientras que la enfermedad está localizada, algunos se presentan o desarrollan posteriormente la enfermedad diseminada. Esto a menudo se manifiesta inicialmente por un aumento del antígeno prostático (PSA) en pacientes que están siendo seguidos de cerca por evidencia de recurrencia después del tratamiento definitivo. En otros casos, sin embargo, la enfermedad metastásica manifiesta puede estar presente cuando el paciente se diagnostica por primera vez o en algún momento después del tratamiento definitivo para la enfermedad regional. Las mismas opciones de tratamiento se utilizan generalmente para hombres con metástasis evidentes y aquellos cuya única evidencia de enfermedad es un elevado o creciente de PSA sérico.

Se recomienda iniciar el tratamiento con orquiectomía médica o quirúrgica (terapia de privación de andrógenos (ADT) para suprimir los niveles de testosterona en suero de todos los pacientes que requieren terapia sistémica (grado 1A). Este método sustituye la terapia con estrógenos, que se asoció con aumento de la toxicidad cardiovascular en ensayos aleatorios.

El momento óptimo para la intervención terapéutica depende de la extensión de la enfermedad, así como los factores específicos del paciente:

⁴ Up ToDate. Nancy A Dawson. Descripción general del tratamiento de cáncer de próstata diseminado. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-disseminated-prostate-cancer?source=search_result&search=triptorelin&selectedTitle=11~12



Para los hombres con metástasis evidentes, se sugiere el tratamiento temprano con ADT en lugar de tratamiento tardío (Grado 2B). Este enfoque se ha demostrado retrasar las muertes relacionadas con el cáncer de próstata, pero no se ha demostrado que mejora la supervivencia global.

BNF. British National Formulary 2011.⁵ Indica:

- Indicaciones Cáncer de próstata, endometriosis, pubertad precoz, reducción en el tamaño de los fibromas uterinos; hipersexualidad masculina.
- Dosis para cáncer de próstata avanzado, por vía subcutánea o inyección intramuscular profunda 3,75 mg cada 4 semanas.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.⁶ Menciona:

- Las indicaciones Aprobadas de Triptorelina pamoato por la FDA son: Carcinoma de próstata: tratamiento paliativo, enfermedad avanzada.
- Carcinoma de próstata, tratamiento paliativo, enfermedad avanzada:
Aprobación de la FDA: Adultos, sí; Pediátrica, no
Eficacia: Adultos, pruebas favorecen la eficacia
Recomendación: Adultos, Clase IIb
Nivel de evidencia: Adulto, Categoría B

Triptorelina pamoato está indicado como terapia paliativa para los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Triptorelina se puede utilizar como una alternativa a la administración orquiectomía o estrógeno. Las altas tasas de castración se lograron con Triptorelina pamoato (Trelstar (R)) 3,75 miligramos mensuales, 11,25 mg cada 12 semanas, y 22,5 mg cada 24 semanas en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

Estudios Clínicos en Adultos:

1) En un estudio clínico aleatorizado (n = 277), el tratamiento con Triptorelina pamoato mensuales 3,75 miligramos dio lugar a altas tasas de castración en hombres con cáncer de próstata avanzado. Los pacientes (edad media: 71 años, rango de 47 a 89 años; raza caucásica, el 59,9%; raza Negro, el 39,3%) recibieron Triptorelina pamoato (Trelstar (R)) 3,75 mg (n = 140) o un agonista de la GnRH aprobado mensual durante 9 meses. En los pacientes que recibieron Triptorelina pamoato, la castración (definida como niveles de testosterona en suero de 50 ng / dl o menos) se logró en el 91,2% de los pacientes (n = 125 de 137) en el día 29 y 97,7% de los pacientes en el día 57. Además, la castración se mantuvo desde 57 días a 253 días en el 96,2% de los pacientes. Niveles de castración de testosterona sérica ($\leq 1,735$ nmol / L, equivalente a 50 ng / dl) en pacientes tratados con 3,75 mg Triptorelina pamoato se lograron en el día 29 en 125 de 137 (91,2%) pacientes y en el día 57 en el 97,7% de los pacientes. El mantenimiento de los niveles de castración de testosterona en suero desde el día 57 hasta el día 253 se encontró en el 96,2% de los pacientes tratados con Triptorelina pamoato 3,75 mg.

La presencia de un fenómeno de destello aguda sobre crónica también se estudió como variable secundaria de eficacia. Los niveles séricos de LH se midieron a las 2 horas después de la administración repetida Trelstar 3,75 mg los días 85 y 169. Ciento veinte y cuatro de los 126 pacientes evaluables (98,4%) en el día 85 tenía un nivel sérico de LH de $\leq 1,0$ UI / L a las 2 horas después de la dosis, lo que indica la desensibilización de los receptores hipofisarios gonadotropos.

⁵ British National Formulary 2011. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2011. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>

⁶ Micromedex. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/58E4DD/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0C1E1F/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFAction/d/evidenceexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/1537/contentSetId/31/title/TRIPTORELIN/servicesTitle/TRIPTORELIN



2) En un estudio clínico aleatorizado (n = 346), el tratamiento con Triptorelina pamoato 11,25 miligramos cada 12 semanas dio lugar a altas tasas de castración en hombres con cáncer de próstata avanzado. Los pacientes (edad media, 71 años, rango de 45 a 96 años; raza caucásica, 48%; raza Negro, 38%) recibieron triptorelina pamoato (Trelstar (R)) 11,25 mg (n = 174) cada 12 semanas para 3 dosis o triptorelina pamoato (Trelstar (R)) 3,75 mg (n = 172) cada 28 días durante 9 dosis. En los pacientes que recibieron triptorelina pamoato 11,25 mg, castración (definida como niveles séricos de testosterona de 50 nanogramos / decilitro o menos) se logró en el 97,7% de los pacientes (n = 167 de 171) en el día 29. Además, la castración se mantuvo desde el día 57 hasta el día 253 en el 94,4% de los pacientes.

Triptorelina, están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA)⁷, y por otras Agencias Regulatorias de Alta Vigilancia Sanitaria.^{8, 9}

C.F. Heyns (2003). Comparative efficacy of Triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer.¹⁰ Indica:

El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia de cada mes de administraciones de triptorelina pamoato y acetato de leuprolida para inducir y mantener los niveles de castración de suero de testosterona en los hombres con cáncer de próstata avanzado. Los resultados fueron en total, 284 hombres recibieron triptorelina (140) o de leuprolida (144). El porcentaje de los hombres con niveles de castración de suero testosterona era inferior a los 29 días para triptorelina que para leuprolida (91,2% vs 99,3%, estimación puntual de 8,0 de confianza del 95% intervalo de 16,9%-a-1.4%), pero equivalente a 57 días (97,7% frente a 97,1%). La media (98,8% vs 97,3%) y acumulado (96,2% vs 91,2%) las tasas de castración de mantenimiento entre 29 y 253 días fueron equivalentes entre los grupos de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron equivalente entre los grupos de tratamiento, excepto para la tasa de supervivencia de 9-meses, que era significativamente mayor para triptorelina que para leuprolida (97,0% frente a 90,5%; P = 0,033). En ambos los tratamientos fueron bien tolerados. Concluyeron que Triptorelina redujo las concentraciones de testosterona más lentamente, pero mantuvo la castración tan eficazmente como leuprolida. No hubo pruebas de que el inicio más lento de castración cause efectos perjudiciales.

⁷ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁸ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Triptorelina. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60743&formato=pdf&formulario=FICHAS>

⁹ Agencia Reguladora del Reino Unido (eMC-UK). Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2275/SPC>

¹⁰ 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.



TABLE 2 The effect of treatment on castration levels and gonadotrophin stimulation

| Endpoint | N/total (%) | | Point estimate (95% CI), % |
|-----------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| | Triptorelin | Leuprolide | |
| Castration | | | |
| 29 days | 125/137 (91.2) | 139/140 (99.3) | - 8.0 (- 16.9 to - 1.4) |
| 57 days | 128/131 (97.7) | 135/139 (97.1) | 5.9 (- 5.5 to 9.7) |
| 2-9 months | | | |
| Maintenance | | | |
| Average | 130/132 (98.8) | 135/139 (97.3) | NA |
| Cumulative | (96.2) | (91.2) | 5.1 (- 0.7 to 10.9) |
| Gonadotrophin stimulation* | | | |
| 1 day | 0/133 (0) | 2/137 (1.5) | NA |
| 85 days | 124/126 (98.4) | 122/130 (93.8) | 4.6 (- 1.9 to 14.3) |
| 169 days | 114/122 (93.4) | 121/123 (98.4) | 5.0 (- 2.3 to 14.6) |

*Defined as the number (%) of patients showing an increase from before to 2 h after dosing in serum LH of ≤ 1.0 IU/L. NA, not applicable

2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.¹¹ Drug information, menciona:

- ❖ Las reacciones adversas significativas Triptorelina en cáncer de próstata en todas las concentraciones:
 - > 10%:
 - Sistema nervioso central: fatiga, fiebre, dolor de cabeza, mareo, insomnio, la ansiedad, la depresión, agitación, confusión, hipoestesia.
 - Endocrinos y metabólicos: Los sofocos (59% a 73%), aumento de la glucosa, los niveles de testosterona aumentaron (pico: 2-4 días; disminución a niveles bajos por 3-4 semanas).
 - Hematológicas: disminución de la hemoglobina, recuento de glóbulos rojos disminuye.
 - Hepática: fosfatasa alcalina (2% a > 10%), aumento de ALT y AST.
 - Dolor esquelético (12% a 13%): neuromuscular y esquelético
 - 1% al 10%:
 - Cardiovasculares: edema de la pierna (6%), la hipertensión (1% a 4%), dolor en el pecho (2%), edema (2%), edema periférico ($\leq 1\%$)
 - Sistema nervioso central: Dolor de cabeza (2% a 7%), dolor (2% a 3%), mareo (1% a 3%), fatiga (2%), insomnio (1% a 2%), la labilidad emocional (1%)
 - Dermatológicas: Rash (2%), prurito (1%)
 - Endocrinos y metabólicos: dolor de pecho (2%), ginecomastia (2%), disminución de la libido (2%)
 - Gastrointestinales: náuseas (3%), anorexia (2%), estreñimiento (2%), dispepsia (2%), vómitos (2%), dolor abdominal (1%), diarrea (1%)

¹¹UpToDate. Drug Information. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/triptorelin-druginformation?source=search_result&search=triptorelin&selectedTitle=1-12



- Genitourinario: La disfunción eréctil (10%), atrofia testicular (8%), impotencia (2% a 7%), disuria (5%), retención urinaria (\leq 1%), infección del tracto urinario (\leq 1%)
- Hematológicos: Anemia (1%)
- Local: Dolor en el lugar de inyección (4%)
- Neuromuscular y esquelético: Dolor de pierna (2% a 5%), dolor de espalda (1% a 3%), calambres en las piernas (2%), artralgia (1% a 2%), dolor de las extremidades (1%), mialgias (1%), debilidad (1%)
- Ocular: Conjuntivitis (1%), dolor ocular (1%)
- Respiratorio: Tos (2%), disnea (1%), faringitis (1%)

Micromedex.¹² Menciona que las reacciones adversas graves de Triptorelina son: anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad inmunológica, apoplejía pituitaria, sepsis.

- Reacciones adversas: Riesgo de evento cardiovascular: En los hombres con cáncer de próstata, 3 estudios observacionales (n = 100,894) y un análisis post hoc de 3 ensayos controlados aleatorios (n = 1372) encontraron que la terapia de privación de andrógenos (ADT) se asoció con un aproximado de 1% a un 6% más de riesgo de eventos cardiovasculares o muerte cardiovascular en comparación con ningún ADT. Sin embargo, 2 estudios observacionales (n = 24,156) y el análisis postrandomización de 2 estudios (n = 662) en comparación con el que ADT no encontró ninguna asociación entre la ADT y los eventos cardiovasculares o muerte. Derivación a un especialista o pruebas específicas cardíaco o intervención no son necesarios antes de iniciar el ADT, pero los médicos de atención primaria deben evaluar la presión arterial, perfil lipídico y niveles de glucosa dentro de los 3 a 6 meses de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Secundarias Las medidas preventivas apropiadas (incluyendo estatinas, antihipertensivos, disminución de la glucosa y la terapia antiplaquetaria y dejar de fumar) se recomienda para los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

2.3 COSTO

- Lista de precios publicado en el Observatorio Peruano de Precios – V2¹³ de:

| INSTITUCION | MEDICAMENTO | PRECIO |
|----------------|--------------------------------|--------|
| SECTOR PÚBLICO | TRIPTORELINA 3.25mg Inyectable | 246.86 |
| SECTOR PÚBLICO | LEUPRORELINA 7.5mg Inyectable | 228.80 |

¹² Micromedex. Triptorelin. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/58E4DD/ND_AppProduct/ev idencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0C1E1F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionI d/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/1537/contentSetId/31/title/TRIPTORELIN/servicesTitle/TRIPTORELIN

¹³ Observatorio Peruano de Precio de Medicamento V2. Fecha de acceso Diciembre del 2012. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



- Lista de precios referidos en el Sistema Integral de Salud (SIS)

| UE | Descripción | Concentración | Forma Farmac | PRECIO OPE 2012 - 11 |
|---|--------------|---------------|--------------|----------------------|
| INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL SUR - IR | TRIPTORELINA | 3.75 mg | INY | 349.88 |
| INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - NORTE - DR | TRIPTORELINA | 3.75 mg | INY | 267.88 |
| INST. ESPECIALIZADO ENFERMEDADES NEOPLASICAS DR. EDUARD | TRIPTORELINA | 3.75 mg | INY | 240 |
| INST. REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - NORTE - DR | TRIPTORELINA | 11.25 mg | INY | 1575 |
| INST. ESPECIALIZADO ENFERMEDADES NEOPLASICAS DR. EDUARD | TRIPTORELINA | 11.25 mg | INY | 1575 |

2.3 REGISTROS

En el Perú, Triptorelina (acetato) 3.75mg Inyectable cuenta con 04 registros sanitarios (02 vigentes - 02 vencidos*), Triptorelina (pamoato) 11.25mg Inyectable tiene 01 registro sanitario (vencido 2011*) y Leuprorelina acetato 7.5mg Inyectable cuenta con 7 registros sanitarios (5 vigentes – 2 vencidos*)¹⁴

Alternativa del PNUME : Leuprorelina acetato 7.5mg Inyectable

Considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: Triptorelina no está considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.¹⁵

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 5% en las tasas de castración de mantenimiento entre 29 y 253 días considerándose que fueron equivalentes.

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 Triptorelina 3.75mg inyectable ahorraría S/. 240 nuevos soles. Estos recursos al año representan dar terapia con Triptorelina a 2 pacientes adicionales (Ver Cuadro).

El análisis de costo incremental respecto a la terapia estándar muestra que por cada paciente castrado al año con Triptorelina 11.25mg inyectable hay que gastar S/. 63600 nuevos soles. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia estándar a 20 pacientes (Ver Cuadro).

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda incluir al medicamento Triptorelina 3.75mg inyectable en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de

¹⁴ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso Diciembre 2012

¹⁵ 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf



enfermedades neoplásicas al PNUME vigente restringiendo su uso exclusivo en cáncer de próstata estadio III y IV y no incluir al medicamento Triptorelina 11.25mg inyectable.

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 ¹⁶ | 0.05 ¹⁷ | 0.05 ¹⁸ | 0.008 ¹⁹ | |
| Seguridad | Similar ²⁰ | Similar | Similar | Similar | |
| Dinero/paciente castrado | 187190 | -4800 | 63600 | 547500 | |
| Pacientes desprotegidos con estándar | 60 | -2 | 20 | 175 | |

¹⁶ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88.

¹⁷ 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

¹⁸ 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

¹⁹ Persad R .Leuprorelin Acetate in Prostate Cancer: A European Update. J.urol.Urogynakol.Sonderhelt 3/2002

²⁰ Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al: Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. Urology 1998; 52(1):82-88