

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en Cáncer de próstata (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/12/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

| | |
|--|----|
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME | 2 |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN | 2 |
| 3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO | 2 |
| 4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA..... | 3 |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA..... | 4 |
| 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada | 4 |
| 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos | 4 |
| 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados | 5 |
| 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones | 6 |
| 5.4 Evaluación de fuentes secundarias | 6 |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD | 7 |
| 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad) | 7 |
| 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos | 9 |
| 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad | 9 |
| 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales1 | 9 |
| 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco | 10 |
| 7. ÁREA ECONÓMICA | 11 |
| 7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales | 11 |
| 7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios | 11 |
| 7.2.b- Coste eficacia incremental estudios publicados | 12 |
| 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales | 12 |
| Desconozco el número de pacientes candidatos a tratamiento con bendamustina | 12 |
| 7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria | 12 |
| 7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal | 13 |
| Desconozco el número de pacientes candidatos a tratamiento con bendamustina | 13 |
| 8.- ÁREA DE CONCLUSIONES | 13 |
| 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta | 13 |
| 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. | 14 |
| 8.3 Indicaciones y servicios aprobados..... | 14 |
| 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. | 14 |
| 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico). | 14 |
| 9.- BIBLIOGRAFÍA..... | 14 |
| EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía | 15 |
| ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base..... | 16 |
| DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN..... | 16 |
| ANEXO APARTADO 5.2.b..... | 17 |

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Análogos de la LHRH

Indicación clínica solicitada: Tratamiento del cáncer de próstata metastásico o localmente avanzado.

Autores / Revisores: Sandra Flores Moreno, Javier González Bueno, Javier Bautista Paloma. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Informe realizado a petición de la GFTHA, para evaluar la eficacia y seguridad comparadas de los análogos de la LHRH en pacientes con cáncer de próstata.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Grupo terapéutico. Denominación: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas **Código ATC:** L02AE

Vía de administración: Administración intramuscular o subcutánea

Tipo de dispensación: Hospitalaria: medicamentos DH que en Andalucía pasaron a dispensación hospitalaria mediante la Resolución SAS 0403/10.

Tabla 1. Presentaciones y precio

| Forma farmacéutica y dosis | Unidades por envase | Coste por unidad PVP |
|--|---------------------|----------------------|
| Zoladex 3,6mg (<i>mensual</i>) | 1 | 106,31 |
| Zoladex trimestral 10,8mg | 1 | 380,93 |
| Zoladex trimestral Gervasi 10.8 | 1 | 380,93 |
| Eligard Mensual 7,5mg | 1 | 161,4 |
| Eligard Trimestral 22,5mg | 1 | 353,22 |
| Eligard Semestral 45mg | 1 | 564,5 |
| Procrin Mensual 3,75mg | 1 | 159,12 |
| Procrin Trimestral 11,25mg | 1 | 347,21 |
| Procrin 14mg (<i>diario</i>) | 14 | 9,04 |
| Procrin Semestral 30mg | 1 | 564,5 |
| Decapeptyl Mensual 3,75mg | 1 | 159,02 |
| Decapeptyl Trimestral 11,25mg | 1 | 338,49 |
| Decapeptyl Semestral | 1 | 564,5 |
| Gonapeptyl 3,75mg (<i>mensual</i>) | 1 | 163,89 |
| Suprefact Depot 6.3mg (<i>bimensual</i>) | 1 (2) | 226,16 |
| Suprefact Depot 9,45mg (<i>trimestral</i>) | 1 (3) | 341,13 |

Grupo terapéutico. Denominación: hormonas liberadoras de gonadotropinas

Código ATC: H01CA

Vía de administración: implante subcutáneo

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario (DH) con visado de inspección (CPD)

| | | |
|------------------------------|---|---------|
| Vantas 50mg (<i>anual</i>) | 1 | 1130,83 |
|------------------------------|---|---------|

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

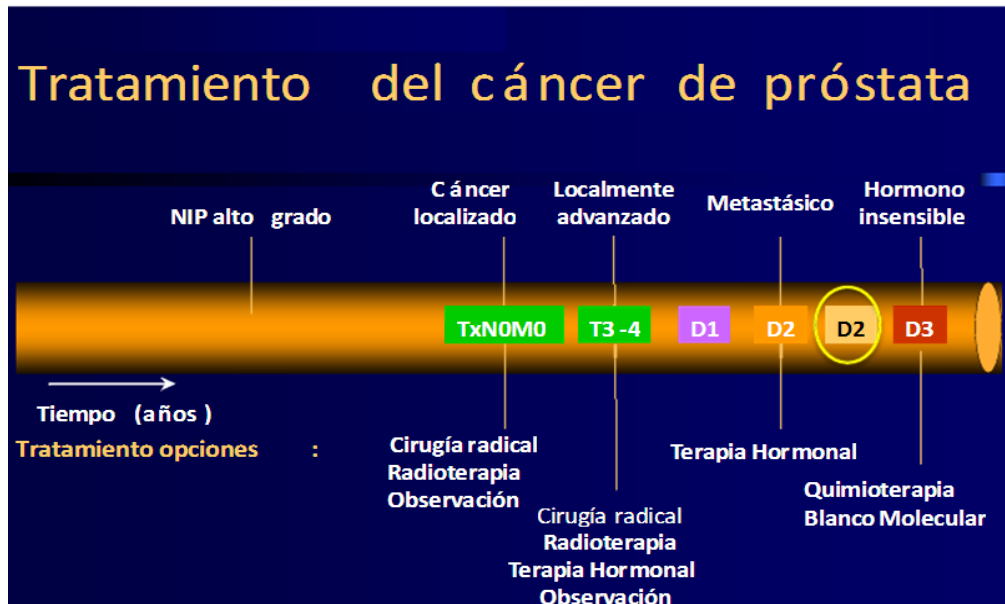
Actualmente, de acuerdo con lo establecido por las distintas guías de práctica clínica, la hormonoterapia con análogos de la LHRH juega un importante papel en el abordaje terapéutico de diferentes estadios del cáncer de próstata, debido a su capacidad de inducir una supresión o ablación androgénica de forma análoga a la orquiectomía, pero con la ventaja de su carácter reversible.

Actualmente existe consenso sobre la utilidad terapéutica de este grupo de medicamentos en el tratamiento del cáncer localmente avanzado (estadio III) y en el clínicamente localizado (estadios I-II) de alto riesgo. Además, en el caso de pacientes con indicación de radioterapia, los análogos de la LHRH pueden emplearse tanto en la neoadyuvancia como en la adyuvancia. Adicionalmente, se contempla su empleo en la adyuvancia tras la cirugía en caso que se demuestre diseminación ganglionar. El tratamiento adyuvante con agonistas de la LHRH ha mostrado mejoras significativas en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, riesgo de metástasis a distancia y supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 y 9 años. Secundariamente, en caso que no se opte ni por radioterapia ni cirugía, especialmente en pacientes con una esperanza de vida inferior a los 10 años, los análogos de la LHRH pueden ser considerados una alternativa al tratamiento expectante (*watchful waiting*).

En pacientes con cáncer de próstata diseminado (estadio IV), la hormonoterapia basada en análogos de la LHRH representa el tratamiento de primera línea junto con la castración quirúrgica.

En última instancia, la hormonoterapia con agonistas de la LHRH juega un importante papel determinados escenarios clínicos asociados a la progresión bioquímica en pacientes previamente sometidos a prostatectomía radical o a radioterapia.

La siguiente imagen muestra de forma muy resumida los diferentes estadios del Cáncer de próstata y el abordaje terapéutico en cada uno de ellos.



4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción¹⁻¹⁴: Los denominados análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (LHRH ó GnRH), deben su utilidad terapéutica en el cáncer de próstata a su capacidad para inducir una respuesta activadora sobre los receptores hipofisarios de la LHRH hipotalámica. En condiciones normales, la liberación de la LHRH endógena sigue un ritmo pulsátil; sin embargo, la activación sostenida provocada por los análogos de la LHRH determina una desensibilización de los receptores hipofisarios que conduce a una hipofisectomía química. En

consecuencia, la hipófisis no secreta las gonadotropinas FSH y LH conduciendo a lo que se denomina una castración química por cese en la producción gonadal de testosterona en el varón.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS¹⁻¹⁴:

- Nombre genérico: Goserelina

Indicación: carcinoma de próstata avanzado cuando el tratamiento hormonal esté indicado.

Presentación y fecha de aprobación:

-Zoladex® 3,6mg suspensión inyectable; 01/05/1990

-Zoladex® Trimestral 10.8mg implante; 01/04/1997

- Nombre genérico: Leuprorelina

Indicación: tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente.

Presentación y fecha de aprobación:

-Eligard® Mensual 7.5mg suspensión inyectable; 17/02/2005.

-Eligard® Trimestral 22,5mg suspensión inyectable; 18/02/2005.

-Eligard® Semestral 45mg suspensión inyectable; 18/02/2005.

-Procrin® 14mg suspensión inyectable; 01/06/1986.

-Procrin® Mensual 3.75mg suspensión inyectable 20/05/2011.

-Procrin® Trimestral 11,25mg suspensión inyectable 20/05/2011.

-Procrin® Semestral 30mg suspensión inyectable 20/05/2011.

- Nombre genérico: Buserelina

Indicación: Tratamiento del carcinoma prostático hormona-dependiente avanzado.

Presentación y fecha de aprobación:

- Suprefact® Depot 6.3mg implante; 01/01/1996.

- Suprefact® Depot 9.45mg implante; 01/07/1999.

- Nombre genérico: Triptorelina

Indicación: Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado o con metástasis.

Presentación y fecha de aprobación:

-Decapeptyl® Mensual 3.75mg suspensión inyectable; 01/04/1990.

-Decapeptyl® Trimestral 11.25mg suspensión inyectable; 01/07/1997.

-Decapeptyl® Semestral 22.5mg suspensión inyectable; 13/04/2010.

-Gonapeptyl® 3.75mg suspensión inyectable; 29/05/2002

- Nombre genérico: Histrelina

Indicación: Tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas liberadoras de gonadotropina Código ATC: H01CA03. La histrelina es un análogo sintético de la LHRH producida naturalmente

Presentación y fecha de aprobación:

-Vantas® 50mg implante; 05/08/2008.

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹⁻¹⁴.

Para facilitar la lectura, se han detallado los aspectos más relevantes de los diferentes medicamentos en la siguiente tabla.

| Nombre | Goserelina | Buserelina | Histrelina | Triptorelina | Leuprorelina |
|---------------------|---|--|---|--|--|
| Presentación | -Jeringa precargada con implante para administración por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen. | -Jeringa precargada con implante compuesto por 2 o 3 cilindros idénticos para administración por vía subcutánea en la pared abdominal. | -Implante para inserción subcutánea en la zona interna de la parte superior del brazo junto con el dispositivo para implantación. | Gonapeptyl®: Jeringa precargada para reconstituir con disolvente. Decapeptyl®: Polvo y disolvente para suspensión inyectable. | Eligard®: 2 jer precargadas que deben mezclarse inmediatamente antes de la administración. Procrin®: Jeringa precargada con polvo para suspensión inyectable |
| Posología | Administración subcutánea: 3,6 mg/ 28 días 10,8 mg/ 3 meses | Administración subcutánea: 6.3mg/2 meses 9.45mg/3 meses | Administración subcutánea: 50mg/12 meses. Después de 12 meses de tratamiento, debe extraerse el implante para colocar uno nuevo en caso de continuación de tto. | Gonapeptyl®: Administración subcutánea o IM profunda 3,75mg/mes Decapeptyl®: Administración IM profunda 3.75mg/mes 11.25mg/3 meses 22.5mg/6 meses | Eligard®: Administración subcutánea 7.5mg/mes 22.5mg/3meses 45mg/6 meses Procrin®: Administración subcutánea 3.75mg/mes 11.25mg/3meses 30mg/6 meses |

Utilización en poblaciones especiales

- Pediatría: No está recomendado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- Insuficiencia hepática: En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal: No se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Ancianos: La dosificación en pacientes geriátricos es idéntica a la población adulta en general.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, cáncer prostático hormono-independiente y en pacientes sometidos a orquiectomía
- Interacciones: La eficacia de fármacos antidiabéticos puede verse comprometida por los análogos de la LHRH.

4.4 Farmacocinética¹⁻¹⁴.

| Medicamento | Tmax | T1/2 | Vd (L) | Unión a proteínas plasmáticas | Metabolismo | Excreción | Utilización en insuficiencia hepática/renal |
|---------------------|---------------|-------|--------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|
| Goserelina | 1215d (3.6mg) | 4.2h | 44 | 27.3% | Hidrolisis | 90+% renal Hepática | CLCR<20ml/min ↑t _{1/2} , ↓CL=no modificar dosis Hepatica: no modificar dosis |
| Histrelina implant* | 12 h | 3.92h | 58.4 | 70.5% | Hidrólisis Desacetilación | No estudiada | CLCR 15-60= ↑incremento sérico clínicamente no relevante I. Hepática: no estudiada. |
| Leuprolida Depot | 4 h | 3h | 27 | 43-49% | Péptidos inactivos | <5% metabolitos activos | No determinada |

| | | | | | | | |
|------------------------|---------------|-----|-------|--------|--|------------------------------|---|
| Leuprolida Suspensión | 3.3-5h | 3h | 27 | 43-49% | No estudiada | No estudiada | No determinada |
| Leuprolide Implant** | | 3 h | 27 | | No estudiada | No estudiada | No determinada |
| Triptorelin suspensión | 1-3h (3.75mg) | 3h | 30-33 | 0% | Parece que a través del citocromo P450 | Renal(41.7-62.3%) y Hepática | T1/2=7.65h (daño renal severo) T1/2=7.58h (enfermedad hepática) |

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

- No procede

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica con fecha 27 noviembre 2012 en Medline (Pubmed) mediante la combinación de los siguientes términos: "gonadotropin releasing hormone agonist" "endocrine", "treatment", "luteinizing hormone releasing hormone" "LHRH" "prostate cancer. Se seleccionaron solo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y metanálisis. En los ensayos clínicos se incluyeron ensayos comparativos frente a cualquier alternativa, incluida el placebo. En caso de no disponer de ensayos clínicos comparativos para alguno de los fármacos evaluados, se seleccionaron ensayos clínicos no comparativos. Población incluida en los ensayos: pacientes mayores de edad con cáncer de próstata avanzado o metastásico.

Criterios de exclusión:

- Estudios con los siguientes diseños: ensayos en fase I, fase II, estudios de cohortes, casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.
- Intervención: tratamiento con cualquiera de los fármacos a dosis distintas de las aprobadas por la EMA

Las bases de datos consultadas para la búsqueda fueron el CRD, páginas webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, páginas web de Sociedades científicas de oncología o urología, MEDLINE y EMBASE.

En la selección de los artículos, se incluyeron aquellos cuyas variables fueran:

Eficacia:

- Tasa de respuesta objetiva
- Supresión de los niveles de testosterona (< 50 ng/dL)
- Valores del antígeno prostático específico (PSA)
- Cambios en escala del dolor (óseo)
- Calidad de vida

Seguridad:

- EAs (infecciones graves, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, etc)
- Retiradas debidas a EAs.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se han agrupado los ensayos clínicos disponibles en tres tablas:

En primer lugar aquellos ensayos que comparan algún análogo frente a DES o castración quirúrgica.

En segundo lugar los ensayos que comparan diferentes análogos entre si.

En tercer lugar los ensayos en los que se comparaban las formulaciones semestrales (más recientes) o existe un único brazo comparador si no existen suficientes datos de un fármaco en alguna de las anteriores descripciones.

| Tabla 4. Ensayos clínicos comparativos de un tratamiento con LHRH vs. Des o bien vs. Castración quirúrgica | | | | | |
|---|--|--|-----------------------|---|--|
| Estudio | Criterios de inclusión | Grupo Tratamiento | Grupo control | Resultados de eficacia | Resultados de seguridad |
| Tamaño muestral Leuprolide Study Group ¹⁶ N=200 pacientes 20 semanas de duración | Pacientes con cáncer de próstata metastásico estadio D2 sin tratamiento sistémico previo. Randomización 1:1 | Leuprorelina 1mg SC diario | DES 3mg oral diario | Niveles séricos de Testosterona: Sin diferencias entre los grupos DHT: Ns FAP: Ns Respuesta objetiva: 86% vs 85% (ns). Respuesta completa: 1 vs. 2 % .(ns) Dolor óseo: ns TTP: No diferencia Supervivencia global al año: 87 % vs. 78%.(ns). | Ginecomastia, náuseas y edema fueron significativamente más frecuentes en el grupo control. El grupo tratamiento experimentó más sofocos. |
| Vogelzang NJ et al ¹⁷ N= 288 4 años | Pacientes con cáncer de próstata metastásico estadio D2 que no hubieran recibido terapia hormonal previa PS: 1-4 Testosterona basal: 356 vs. 359 | Goserelina 3,6 mg/28 días sc | Orquiectomía | Niveles séricos de Testosterona < 20 ng/dL: (ns). FAP: ns. Respuesta objetiva: 82% vs 87% (ns). Respuesta completa: 4 vs. 4 % (ns) TTP: 52 semanas vs. 53 semanas (ns). Supervivencia global al año: 87 % vs. 78%. (ns) | Edema: 26 % vs. 17% Dolor musculoesquelético: 47 % vs. 35% Trastornos gastrointestinales: 20% vs. 18% Sofocos: 54% vs. 43% (ns). |
| Tim et al. ¹⁸ N= 66 Retrospectivo | Pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico que hubiesen recibido o no hormonal previo | Goserelina Leuprorelina Buserelina | Castración quirúrgica | Niveles Testosterona sérica LHRH vs. Castración quirúrgica: 4.0 ng/dl (2,9-20.2) vs. 9.2 ng/dl (2.9 to 28.8) p <0,05. Los autores del estudio no encontraron diferencias entre los diferentes análogos evaluados. | No detallado. |

- **DHT: dihidrotestosterona, FAP: Fosfatasa ácida alcalina. ns: no significativo. ; PS: status perfomance.**
- ****Una testosterona plasmática < 50 ng/dl. se considera como el nivel de referencia estándar de castración y de hecho es la variable evaluada por las agencias reguladoras en la aprobación de estos medicamentos. . Recientemente algunos autores recomiendan que el nivel de testosterona plasmática se debería de aproximar lo más posible al nivel de castración quirúrgica (20 ng/ml)**

| Tabla 5. Ensayos clínicos comparativos de los LHRH | | | | | |
|--|---|--|------------------------------|--|---|
| Estudio | Criterios de inclusión | Grupo Tratamiento | Grupo control | Resultados de eficacia | Resultados de seguridad |
| Heyns et al. 2003 ¹⁹ | CP avanzado-metastásico (estadio C or D) definido como T3-4NXMX, TXN1-3MX, or TXNXM1. Ts > 1440 ng/ Sin tratamiento hormonal previo | Leuprorelina 7.5 mg. / 28 días | Triptorelina 3,75 mg/28 días | % Pacientes con niveles séricos castración a los 28 días: Día 29 : 99.3% vs 91.2%; Día 57: 97.1% vs 97.7; NS Día 253: 91.2% vs 96.2%; NS OS a los 9 meses Triptorelina: 97% Leuprorelina: 90.5% Dolor óseo: ns Tasa de supervivencia a los 9 meses: 97.0% vs 90.5%; P = 0.033. | Efectos adversos moderados o severos: 83.6 vs. 84.7% (ns) Sofocos: 58,6% vs. 54,2% Dolor óseo: 21,4 vs. 16,75 Dolor de cabeza: 13,6 vs. 18,8%. Reacción en el sitio de inyección: <5% en todos lo grupos. |
| Dias Silva E et al. 2012 ²⁰ N=60 | CP avanzado e indicación de bloqueo hormonal randomizados 1:1:1 a. Todos los pacientes recibieron la medicación de forma mensual. Edad media de los pacientes: 70 años | leuprorelina 3.75 mg/ 28 días leuprorelina 7.5 mg/28 días | goserelina 3.6 mg/28 días | % Pacientes que alcanzaron niveles séricos de testosterona <50 ng/dL a los 90 días leuprorelina 3.75 mg, 74.7 leuprorelina 7.5 mg, 75 goserelina 3.6 mg, 65% <u>% Pacientes que NO alcanzaron niveles séricos de testosterona <20 ng/dL a los 90 días.</u> leuprorelina 3.75 mg, 26.3 leuprorelina 7.5 mg, 25 goserelina 3.6 mg, 35% Las diferencias fueron estadísticamente NO significativas. | NO detallado |
| <ul style="list-style-type: none"> DHT: dihidrotestosterona, FAP: Fosfatasa ácida alcalina. ns: no significativo. ; PS: status performance. Ts: testosterona sérica | | | | | |

| Tabla 6. Ensayos clínicos comparativos de los LHRH semestrales | | | | | |
|---|---|---|---|--|--|
| Estudio | Criterios de inclusión | Grupo Tratamiento | Grupo control | Resultados de eficacia | Resultados de seguridad |
| Tunn et al. ²¹ 2009 Se incluyeron 296 pacientes (120:58:118) | E.C. fase III, multicéntrico, aleatorizado al tratamiento con leuprorelina IM: Se incluyeron 296 pacientes (120:58:118) | -11,25 mg IM / 3 meses | -22,5 mg Im/ 6 meses. -30 mg IM/ 6 meses | <u>Pacientes que alcanzaron niveles de castración (testosterona < 50 ng/ml)</u> 28 días: 96% 1 año: 89% La reducción media del PSA fue de 89% al final del estudio. | El 15,8% de los pacientes presentaron acontecimientos adversos graves (retirada del 2,5%) - Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: sofocos (34,2%), reacción en el sitio de la inyección (11,8%), con induración en el 5,8% de los casos, aumento de la sudoración (5,8%). y cansancio (1,7%). |
| Tunn et al. ²² . 2012 N=1273 | Pacientes con Carcinoma de próstata Con tratamiento previo o pacientes naive. T sérica (opcional.): 89 Edad media: 73 años. Estadios T3-T4: 32% Estadios T1-2: 44% Testosterona basal: . PSA basal : 11,6 64,7% de los pacientes recibieron el tratamiento en monoterapia y en el 51% habían recibido previamente tratamiento. | Todos los pacientes recibieron la nueva formulacion depot de 6 meses. | | Disminución PSA: 94% . % pacientes PSA<2: 50%. T sérica media: 9 | Efectos adversos graves : 3% |
| Spitz A. ²³ 2012 N=151. Completaron el estudio 138 | Pacientes con CP (NCI) estadios 2-4 o PSA \geq 0.2 tras prostatectomía T sérica >150 ng dl, ECOG \leq 2, Los pacientes salieron del estudio si los niveles de testosterona no se mantenían en rango T basal: 434 ng/dL PSA basal >4: 75%. | Leuprorelina depot 1 | <i>Leuprorelina depot 2.</i> | Pacientes alcanzaron niveles de castración (testosterona < 50 ng/ml) 28 días: 93.4% of subjects (CI (89.2%, 97.6%)). Hubo 8 escapes de testosterona (5,7%). De los 5 sujetos que fracasaron tras la segunda inyección tuvieron escapes de testosterona transitorios y sin repercusión en el PSA. Pacientes con estadios más avanzados tuvieron mejor respuesta (100% vs 91,8% en estadios IV vs II). PSA<4 semana 14: 87.4% | Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: sofocos (38% leves y 4,5% moderados y 4,6 severos), reacción en el sitio de la inyección (13% leves y 3,3% moderado), cansancio (10% leve y 1,3% moderado), |
| <ul style="list-style-type: none"> • DHT: dihidrotestosterona, FAP: Fosfatasa ácida alcalina. ns: no significativo. ; PS: status perfomance. Ts: testosterona sérica | | | | | |

Como puede observarse, todos los ensayos incluyen el porcentaje de pacientes con niveles de testosterona < 50 ng/dL como variable primaria o secundaria (variable solicitada por las agencias reguladoras para la aprobación de nuevos medicamentos). De este modo se ha considerado que puede ser de utilidad los valores mostrados en la tabla 7 que incluyen la mediana de este valor para cada uno de los fármacos evaluados a los 28 días de iniciar el tratamiento (dato disponible para todos los fármacos).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con niveles de castración (Testosterona sérica <50 ng/dl) a los 28 días de iniciar el tratamiento.

| LHRH Agonista | |
|-------------------------|-----------|
| Goserelina Implante | NR |
| Histrelina Implante | 100 |
| Leuprorelina Depot | 94-95 |
| Leuprorelina Suspension | 94-99 |
| Leuprorelina Implant | 99 |
| Triptorelina Suspensión | 91.2-97.7 |

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En general se trata de estudios de calidad metodológica media-baja ya que, en la mayoría de ellos:

- No se describe el método de aleatorización.
- No se describen las pérdidas.
- No se especifica si el análisis se realiza por ITT.

El mayor número de estudios disponibles sobre los análogos son estudios de un solo brazo que impiden sacar conclusiones válidas de los mismos, más allá de demostrar que todos los análogos evaluados son activos y muestran tasas superponibles de eficacia en términos de porcentaje de pacientes que alcanzan niveles de testosterona sérica < 50 ng/dL.

El único estudio que demuestra diferencias significativas en alguna variable evaluada al comparar dos análogos es el de Heyns et al. (leuprorelina vs. triptorelina palmoate). El objetivo primario fue el % de pacientes que consiguieron $T_s < 50$ ng/dL durante 9 meses de tratamiento. Dichos porcentajes acumulados fueron similares 96% vs. 91% ($P = .092$), aunque una mayor proporción de pacientes consiguieron castración médica a los 28 días con leuprorelina (99.3% vs 91.2%). Todos los objetivos secundarios fueron equivalentes entre ambos brazos de tratamiento, excepto la tasa de supervivencia a los 9 meses: 97% en el grupo de la triptorelina vs. 90.5% con leuprorelina ($P = 0.03$). Los autores concluyen de estos datos que no se ha demostrado que un retraso en la consecución de niveles de castración conlleve perjuicio para el paciente y que la supervivencia a los 9 meses era un parámetro secundario y que deberían diseñarse estudios a más largo plazo y con estos objetivos primarios para poder responder a esta cuestión.

Los "escapes" de testosterona se definen como las elevaciones persistentes de testosterona por encima de 50 ng/dL a pesar de la administración continua de análogos de la LHRH. Para algunos autores estos "escapes" tienen un significado clínico y deberían de tener implicaciones terapéuticas. La incidencia de "escapes" a largo plazo en los pacientes en tratamiento con análogos de la LHRH oscilan entre el 4% y el 12%, sin que existan estudios de calidad que permitan conocer si en algún caso estos son mayores o menores con algún análogo concreto. Las Guías Europeas de Cáncer de Próstata 2012 recomiendan monitorizar los niveles de testosterona semestralmente y cambiar a otro análogo diferente en caso de que la castración no sea sostenida.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En el año 2000 se publicó un metanálisis²⁴ cuyos objetivos eran evaluar la eficacia comparada del tratamiento con LHRH vs. DES vs. Orquiectomía, así como evaluar la eficacia comparada de los diferentes análogos LHRH en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico. El metanálisis incluyó un total de 24 estudios con un total de más de 5000 pacientes. Los principales resultados concluyen que:

1. No existen diferencias en supervivencia a los 2 ni a los 5 años entre los pacientes tratados con un análogo, con DES o bien mediante orquiectomía.
2. Aunque no existen ensayos que comparen leuprorelina, goserelina y buserelina, las comparaciones indirectas muestran que no existen diferencias de eficacia entre los análogos.

No obstante, el metanálisis no incluyó todos los fármacos y presentaciones objeto de este informe, y el perfil de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos puede diferir del que presentan los pacientes actualmente tratados con análogos de la LHRH en nuestro medio, por lo que sus conclusiones deben tomarse con precaución.

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles como tal, aunque varias guías hacen referencias a que las comparaciones indirectas entre los diferentes análogos indican que se tratan de medicamentos con un perfil de eficacia y seguridad superponibles.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Nuestra incógnita en esta evaluación es conocer si alguno de los análogos es inferior o superior al resto en términos de eficacia y/o seguridad en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado o metastásico.

Existen estudios comparativos entre tres de los análogos que muestran que no existe evidencia de la superioridad de ninguno de ellos frente al resto.

Se dispone así mismo de 5 estudios en los que se utiliza un comparador común (bien DES, bien castración quirúrgica) que tampoco indican diferencias entre los mismos. En todos los casos la población evaluada ha sido similar.

En ninguno de los casos mencionados existe evidencia de que un análogo sea superior al resto en términos de eficacia o seguridad.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

1. **VADoD Drug Class Review**²⁷: "Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) agonist in prostate cancer. Update 2010": Se trata de una revisión sobre la eficacia y seguridad comparadas de los diferentes agentes LHRH realizada por el VHA (Veteran Health Administration). Incluyen la valoración de todos los LHRH disponibles en sus diferentes formulaciones. Evalúan la eficacia en términos de porcentaje de pacientes que obtienen niveles de castración y disminución del PSA. Evalúan así mismo seguridad y calidad de vida. Los autores concluyen que estos medicamentos consiguen niveles de testosterona de castración en la mayoría de los pacientes a las 3-4 semanas. No encuentran ninguna diferencia entre los diferentes medicamentos y que se considera que tiene un efecto clase. En términos de seguridad concluyen que los efectos adversos son comunes y que no existen diferencias notables en los perfiles de seguridad. Las únicas diferencias entre los distintos fármacos disponibles son las diferentes presentaciones, formas de administración y forma de conservación, cuya existencia puede ser importante en función de las características del paciente y sus comorbilidades.

2. **Nacional Comprehensive Cancer Network. NCCN**²⁸: Este organismo considera que los diferentes análogos de la LH son igualmente eficaces y seguros, y en la guía de práctica clínica del cáncer de próstata los considera como una única estrategia, sin en ningún caso priorizar un medicamento o presentación sobre otra.

3. **Agencia Canadiense de Evaluación (CADHT)**²⁹: Review of Luteinizing hormone-releasing hormona-agonist in non-adjuvant therapy for advanced prostate cancer. Se trata de una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de los LHRH frente a los antiandrógenos, dietilestilbestrol, orquiectomía o combinaciones de fármacos. Incluyeron un total de 344 estudios. Además de concluir que el tratamiento con LHRH es igualmente efectivo en términos de supervivencia y supervivencia libre de progresión que la

orquiectomía o el resto de estrategias evaluadas tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia o seguridad entre los diferentes análogos, concluyendo literalmente:

"No trial found a statistically significant difference between any LHRH agonist and orchiectomy or DES. The meta-analysis found similar hazard ratios when compared to orchiectomy: leuprolide, 1.0994 (95 percent confidence interval 0.207 to 5.835); goserelin 1.1172 (95 percent confidence interval 0.898 to 1.390); and buserelin 1.1315 (95 percent confidence interval 0.533 to 2.404)".

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes y graves son sofocos, trastornos gastrointestinales, mielosupresión, infecciones, reacciones a la infusión, anafilaxia, síndrome de lisis tumoral, reacciones dermatológicas y neoplasias.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada

| Tabla 8 Reacciones adversas – Seguridad (%). | | | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| | Goserelina implante | Histrelina implante | Leuporelin Susp. | Leuporelin Depot | Triptorelin susp. | Buserelin susp. | Buserelin implante |
| Endocrinas | | | | | | | |
| -Sofocos | 62 | 65,5 | 56,4 | 58,5 | 73 | 68 | 15,7 |
| -Disf. Sexual | 21 | 3,5 | | | | | |
| -Disf. Eréctil | 18 | | | | 2,3 | 2-23 | 1,7 |
| -Ginecomastia | | 4,1 | | | 7 | | |
| -Atrofia testicular | | 5,3 | | 20,2 | | | |
| -Dism. Libido | | 2,3 | | | 2,3 | | 2,3 |
| Urogenitales | | | | | | | |
| -Disf. Renal | 13 | | 2,6 | 14,9 | 5,7 | | |
| -Sínt. Tracto inf. | | 4,7 | | | | | |
| Sist. Nervioso | | | | | | | |
| -Letargia | 8 | | | | | | |
| -Dolor | 8 | | | 26,6 | 6,3 | 2 | 1,7 |
| -Insomnio | 5 | | | 8,5 | 1,7 | <1-5 | |
| -Mareos | 5 | | | 6,4 | 2,9 | 5 | |
| -Dolor de cabeza | | 2,9 | | 6,4 | 6,9 | | |
| -Depresión | | | | | | 2 | 2 |
| -Calambres MI | | | | | 1,7 | | |
| Dermatológicas | | | | | | | |
| -Edema | 7 | | | | 6,3 | | |
| -Sudoración | 6 | | | | | | |
| -Rash | 6 | | | 8,5 | 1,7 | | |
| -Punto inyección | | 5,8 | | 13,8 | 4 | 1-5% | |
| -Prurito | | | 2,6 | | | | |
| -Alopecia | | | | | | | |
| Digestivas | | | | 16 | | | |
| -Anorexia | | | | | | | |
| -Nausea | 5 | | 3,4 | | 2,9 | 5 | |
| -Estreñimiento | | 3,5 | | | 1,7 | | |
| -Diarrea | | | | | 1,1 | | |
| -Dispepsia | | | | | 1,7 | | |
| -Dolor abdominal | | | | | 1,1 | | |
| Respiratorias | | | | | | | |
| -Infección TRS | 7 | | | 6,4 | 1,1 | | |
| -EPOC | 6 | | | | | | |
| -Disnea | | | | | 1,1 | | |
| -Tos | | | | | 1,7 | | |
| Musculoosq. | | | | | | | |
| -Dolor óseo | | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|------|------|-----|---|
| -Dolor muscular | | | | 13,2 | 5 | |
| -Disf. Articular | | 3,4 | 11,7 | 3,4 | 5 | |
| Cardiovascular | | | | | | |
| -Hipertensión | | | | 4 | 2-9 | 2 |
| -Edema | | | | 2,3 | 1 | |
| Otras | | | | | | |
| -Astenia | | | 7,4 | 1,1 | | |
| -Cansancio | 9,9 | 6 | | 2,3 | | |
| -Equimosis | | | | | | |
| -Anemia | | | | | | |
| -Aumento peso | | | | | | |

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

En los ensayos clínicos comparativos disponibles se observan incidencias de efectos adversos similares entre las diferentes formulaciones.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponible.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

*Costes oficiales de la página de la AEMPS.

| Tabla 9. Comparación de costes entre las distintas alternativas | | | |
|---|--------------------|-------------------|---------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Terapia trimestral | Terapia semestral | Terapia anual |
| Zoladex 3,6mg (mensual) | 318,93 | 637,86 | 1275,72 |
| Zoladex trimestral 10,8mg | 380,93 | 761,86 | 1523,72 |
| Zoladex trimestral Gervasi 10.8 | 380,93 | 761,86 | 1523,72 |
| Vantas 50mg (anual) | | | 1130,83 |
| Eligard Mensual 7,5mg | 484,2 | 968,4 | 1936,8 |
| Eligard Trimestral 22,5mg | 353,22 | 706,44 | 1412,88 |
| Eligard Semestral 45mg | | 564,5 | 1129 |
| Procrin Mensual 3,75mg | 477,36 | 954,72 | 1909,44 |
| Procrin Trimestral 11,25 | 347,21 | 694,42 | 1388,84 |
| Procrin 14mg (diario) | 813,6 | 1645,28 | 3299,6 |
| Procrin Semestral 30mg | | 564,5 | 1129 |
| Decapeptyl Mensual 3,75mg | 477,06 | 954,12 | 1908,24 |
| Decapeptyl Trimestral 11,25mg | 338,49 | 676,98 | 1353,96 |
| Decapeptyl Semestral | | 564,5 | 1129 |
| Gonapeptyl 3,75mg (mensual) | 491,67 | 983,34 | 1966,68 |
| Suprefact Depot 6.3mg (bimensual) | | 678,48 | 1356,96 |
| Suprefact Depot 9,45mg (trimestral) | 341,13 | 682,26 | 1364,52 |

**Para un paciente de 70 kg y superficie corporal = 1,7m², suponiendo aprovechamiento de viales.

7.2.a- Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

No procede al no considerar ninguno superior al resto.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No calculable

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

- Existe un grado de evidencia moderado para determinar la eficacia y seguridad comparadas de los distintos análogos de la LHRH.
- No existe evidencia que indique que un análogo LHRH sea más efectivo que otro en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado /metastásico en términos de
 - Pacientes que alcanzarán niveles de testosterona <50 ng/dL a los 28 días de iniciado el tratamiento.
 - Pacientes que alcanzarán niveles de testosterona <50 ng/dL a los 90 días de iniciado el tratamiento.
 - Tasa de respuestas medida por la disminución de los niveles séricos de PSA.
- Aunque el perfil de seguridad puede variar ligeramente de un análogo a otro, todos tiene un porcentaje similar de incidencia de efectos adversos moderados o graves.
- No existe evidencia de calidad que demuestre que el porcentaje de fugas varía entre los diferentes análogos.
- No existe evidencia de calidad que demuestre diferencia de eficacia entre las distintas presentaciones de los análogos.
- Todos los organismos internacionales consultados (Sociedad Europea de Urología, Americana de Oncología, Agencia Canadiense y Americana de Evaluación) consideran que la eficacia de los diferentes análogos es similar y superponible.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

C-2.- Los distintos análogos de la LHRH, tienen *una eficacia y seguridad comparables* entre sí para las indicaciones propuestas. Además se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYEN EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES**, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones, salvo que existan razones clínicas que condicionen la selección.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica Procrin®. Mensual
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=74094&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
2. Ficha Técnica Procrin®. Trimestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=74093&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
3. Ficha Técnica Procrin®. Semestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=74095&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
4. Ficha Técnica Gonapeptyl® Depot.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64530&formato=pdf&formulario=FICHAS>
5. Ficha Técnica Zoladex® Mensual.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58603&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
6. Ficha Técnica Zoladex® Trimestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61367&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
7. Ficha Técnica Eligard® Mensual.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66620&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
8. Ficha Técnica Eligard® Trimestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66620&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
9. Ficha Técnica Eligard® Semestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69357&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
10. Ficha Técnica Decapeptyl® Mensual.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58404&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
11. Ficha Técnica Decapeptyl® Trimestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61665&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
12. Ficha Técnica Decapeptyl® Semestral.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72077&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
13. Ficha Técnica Suprefact® Depot 6,3 mg implante.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60980&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
14. Ficha Técnica Suprefact® Depot 9,45 mg implante.
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62477&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
15. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N°2006/02
16. The Leuprolide Study Group Leuprolide versus Diethylstilbestrol for Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 1984; 311:1281-1286
17. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. Urology 46 (2): 220-6, 1995.
18. Tim M. van der Sluis, Hong N. Bui, Eric J.H. Meuleman, Annemieke C et al. Lower Testosterone Levels With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy Than With Surgical Castration: New Insights Attained by Mass Spectrometry. J Urol. 2012; 187: 1601-07.

19. Heyns CF, Simonin M-P, Grosgrin P, Schall R, Porchet HC for the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and Leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU International* 2003;92:226-231
20. Dias Silva É, Ferreira U, Matheus W, Faria EF, Silva GD, Saito M et a. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2012 Aug;44(4):1039-44.
21. Tunn UW, Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(1):83-7.
22. Tunn et al 2012. Prospective study.
23. Spitz A. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 March;15(1): 93–9.
24. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-577.
25. A. Heidenreich, G. Aus, C.C. Abbou, M. Bolla, S. Joniau, V. Matveev, H-P. Schmid, F. Zattoni. Guidelines on Prostate Cancer. European association of Urology. 2008.
26. Cochrane Database of Systematic Reviews. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. 2006.
27. VADoD Drug Class review.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate cancer. 4.2011.
29. Canadian agency for health technology assessment. Review of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in non-adjuvant therapy for advanced prostate cancer. December 30, 2003

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: **C-2.-** Los distintos análogos de la LHRH, tienen *una eficacia y seguridad comparables* entre sí para las indicaciones propuestas. Además se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYEN EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES**, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones, salvo que existan razones clínicas que condicionen la selección.

Anexo 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Sandra Flores Moreno
Javier BautistaPaloma

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

| Propuestas o alegaciones al borrador público | | |
|---|---|--|
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación | Respuesta |
| Dr. Humberto Villavicencio / Dr. Antonio Gómez Presidente de la AEU / Secretario General de la AEU Asociación Española de Urología (AEU) | <p>Apartado 2.- Justificación de la solicitud.-“Valorar la posibilidad de que los análogos de la LHRH sean considerados alternativas terapéuticas equivalentes”</p> <ul style="list-style-type: none"> • La situación actual hace que, “el compromiso con la sostenibilidad del sistema sanitario, dependa en gran medida de las decisiones terapéuticas” que el médico debe tomar en su relación con los pacientes. (1) • “El médico debe tener libertad de prescripción como requisito básico en la relación médico-paciente, respondiendo a criterios de seguridad, eficacia y al menor coste posible” (1) • “el paciente tiene derecho a recibir el mejor tratamiento individualizado apoyado en las mejores prácticas clínicas” (2) • “La decisión última sobre los tratamientos debe quedar, en todo caso, en manos del clínico, que se basará para tomarla en el perfil del paciente, criterios clínicos, opinión compartida con el enfermo, eficacia y eficiencia, y nunca, en un orden de prescripción obligatorio y estandarizado”.(2) • “Los criterios economicistas no deberían imponerse a la calidad en la prescripción ni a la asistencia que se proporciona a un paciente, sobre todo, cuando la responsabilidad última del tratamiento recae en el médico” (2) • “No se puede hablar de equivalentes terapéuticos, cada situación/paciente requiere un fármaco específico en función de su enfermedad, y su situación concomitante, y solo el médico puede prescribir el fármaco que proporcione mejores resultados a los pacientes a largo plazo, de este modo, garantizaremos un uso racional del medicamento. Es la diversidad de nuestro arsenal terapéutico la que permite que cada médico tome una decisión determinada destinada a un paciente concreto” (3) • La salud y bienestar de nuestros pacientes, la defensa de los mismos y de la calidad de la asistencia, es un pilar básico en el actual entorno sanitario. Es necesario garantizar la equidad en el acceso a la prestación de todos los servicios sanitarios. • La Junta Directiva de la Asociación Española de Urología, en representación de todos sus asociados, elaboró un documento de posicionamiento. (4) <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: (1) MANIFIESTO DE FACME (FEDERACION ESPAÑOLA DE SOCIEDADES CIENTIFICO-</p> | <p>Se modifica la redacción:</p> <p>Justificación de la solicitud: Informe realizado a petición de la GFTHA, para evaluar la eficacia y seguridad comparadas de los análogos de la LHRH en pacientes con cáncer de próstata.</p> <p>SE ESTIMA LA ALEGACIÓN</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>(2) MEDICAS) SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS. Diciembre 2011 PRESCRIPCIÓN EN ANDALUCÍA: CONDICIONAMIENTOS ÉTICO-LEGALES; FUNDACION CMC – Colegio Oficial de Médicos de Córdoba. Junio 2006</p> <p>(3) ¿EXISTEN LOS EQUIVALENTES TERAPEUTICOS?. T.Tejerina y M.C.Iglesias-Osma. Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica. Volumen 10, nº3. Septiembre 2012.</p> <p>(4) Documento de Posicionamiento de la Asociación Española de Urología. Febrero 2011.</p> | |
| <p>Dr. Humberto Villavicencio / Dr. Antonio Gómez Presidente de la AEU / Secretario General de la AEU Asociación Española de Urología (AEU)</p> | <p>En la sección 5.2.b la conclusión de equivalencia se basa en la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en un estudio de superioridad (todos los descritos) y esto es un procedimiento erróneo descrito como ejemplo por la guía ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) (pág 18, párrafo 3: “Concluding equivalence or non-inferiority based on observing a non-significant test result of the null hypothesis that there is no difference between the investigational product and the active comparator is inappropriate.”. Si se tienen en cuenta ambos aspectos: (1) declarada “calidad metodológica media-baja”, y (2) ausencia de estudios de equivalencia o no inferioridad; las conclusiones del documento formulando que los resultados “son superponibles” son aventuradas y no están justificadas por los resultados recopilados por el informe.</p> <p>En concreto, la conclusión de que “No existe diferencia de eficacia entre las diferentes presentaciones de los análogos.” consideramos que debe ser eliminada, puesto que se contradice con hallazgos estadísticamente significativos incluidos en secciones anteriores del mismo documento.</p> <p>Los estudios diseñados específicamente para demostrar que dos alternativas terapéuticas son comparables son los “Ensayos clínicos de equivalencia” tal y como recogen los criterios de las Agencias Evaluadoras como la EMA o la FDA . (Ref. 1, 2 y 3)</p> <p>Nos preguntamos qué niveles de evidencia se van a tener en cuenta para valorar la declaración de alternativas terapéuticas para los análogos de la LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se dispone de ensayos clínicos de equivalencia. • De las revisiones sistemáticas publicadas por otro lado nada recientes (año 2000), donde la mayoría de las presentaciones actualmente en evaluación no estaba autorizadas, se comparan eficacia de tratamientos LHRH vs DES vs orquitectomía. No existen ensayos que comparen la eficacia de los diferentes análogos. • Tampoco hay publicaciones de comparaciones indirectas. <p>. Por todo ello, se reafirma la necesidad de que cada molécula por separado asegure sus méritos individualmente en las diferentes situaciones clínicas. (Ref. 4)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) European Medicines Agency. ICH Topic E 9. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96). September 1998 2) EMA, Guideline on the choice of non-inferiority margin. Julio 2005 3) EMA, Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Julio 2000. 4) ¿Se ha de asumir el efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos de la LHRH usados en el tratamiento del carcinoma de próstata? ActasUrolEsp. 2010;34(9): 749-757 | <p>Según Delgado y cols (Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45) los ensayos clínicos de superioridad cuya diferencia de resultados no presenta significación estadística proporcionan un grado moderado de evidencia de equivalencia terapéutica.</p> <p>Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Dr. Humberto Villavicencio / Dr. Antonio Gómez Presidente de la AEU / Secretario General de la AEU Asociación Española de Urología (AEU)</p> | <p>Apartado 5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA (2)</p> <p>A.- Existen deficiencias en la selección de la bibliografía, ya que a pesar de las fuentes y los filtros empleados, así como de los criterios de selección, no aparecen referenciados algunos de los ensayos de registro de las presentaciones más recientemente incorporadas al arsenal terapéutico de los análogos LHRH.</p> <p>Este hecho afecta a la validez total del documento ya que no se están teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los mencionados ensayos clínicos. (1,2)</p> <p>B.- En relación con el estadio clínico y el perfil de los pacientes incluidos en los estudios comparativos disponibles que han seleccionado para el informe, estos no son en absoluto representativos de la población actual de pacientes de cáncer de próstata.</p> <p>Los estudios realizados a lo largo de los años 80 y 90, recogían pacientes sintomático de edad muy avanzada, con cáncer de próstata metastásico o avanzado cuya expectativa de vida era muy corta.</p> <p>De acuerdo con los resultados del recientemente publicado Registro Nacional de Cáncer de Próstata en España, en la actualidad, el porcentaje de pacientes de equivalentes a esta perfil ronda el 10%, si sumamos los pacientes metastásicos, con enfermedad localmente avanzada y afectación linfática sin metástasis.</p> <p>En la actualidad existen muy diversas alternativas terapéuticas para abordar a los pacientes en función de las condiciones patológicas en que se presentan y su perfil clínico, y en muchas de ellas, el análogo de la LHRH juega un importante papel, siendo la evidencia del clínico prioritaria a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado. (3)</p> <p>C.- En relación con el punto 5.2.b aludiendo a los escapes de testosterona,</p> <p>En un estudio reciente se pone de manifiesto que los escapes de testosterona están asociados a una peor supervivencia libre de progresión bioquímica, existiendo una diferencia de 49 meses entre los pacientes que no experimentaban escapes de testosterona y los que sí los experimentaban.</p> <p>En este sentido las Guías Europeas de CaP2012 recomiendan monitorizar niveles de testosterona semestralmente y cambiar a otro análogo diferente en caso de que la castración no sea sostenida.</p> <p>Esto, evidencia que es necesario disponer de más de un análogo y que todos ellos no son equivalentes.</p> <p>El mismo autor en otra publicación de un estudio a este respecto, indica que el hecho de que todos los pacientes no estén tratados con el mismo análogos, supone una limitación para interpretar los resultados de su estudio, lo cual indica que los análogos no son equivalentes terapéuticos. (4,5,6)</p> <p>D.- En relación con el punto 5.4 aludiendo a las diferencias que identifica VADoD Drug Class Review, como presentación, forma de administración y forma de conservación.</p> <p>La presentación es un factor importante a la hora de seleccionar el análogo ya que hay diferentes patrones de tratamiento en función de la estrategia terapéutica: tratamiento intermitente, neoadyuvancias cortas o largas, terapia continua... Es importante contar con un abanico amplio de posibilidades.</p> <p>Además, los tratamientos semestrales cuentan con la preferencia de los pacientes de acuerdo con estudios publicados.</p> | <p>A – Tanto la referencia 1 (J Urol. 2006; 175: 533-) como la 2 (Clin Drug Investig_2009, 29;12:757-765) se tratan de series de casos no comparativas, cuyos resultados de eficacia y seguridad están en la línea de los ensayos clínicos contemplados en este informe.</p> <p>SE DESESTIMA</p> <p>B – No se aporta ninguna evidencia de que un determinado fármaco sea superior a los demás en el perfil actual de pacientes con cáncer de próstata.</p> <p>SE DESESTIMA</p> <p>C – Lo expresado en este punto, sobre la repercusión clínica de los escapes de testosterona, no se contradice con el contenido del punto 5.2.b del informe. Se incluye la recomendación de las Guías Europeas en el texto.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> <p>D – Se incorpora en el texto la alusión a la importancia de la existencia de presentaciones de diferente duración y vías de administración.</p> <p>SE ESTIMA LA ALEGACIÓN</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>La forma de administración es también un factor a tener en cuenta ya que las comorbilidades de los pacientes de CaP pueden obligar al clínico a evitar alguna de las vías de administración que presentan los análogos disponibles. (7,8)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Crawford ED, Sartor O, Chu F, Perez R, Karlin G, Garrett JS. A 12 month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol. 2006; 175: 533-6. 2) Lundström EA_ Triptorelin 6-Month Formulation in the Management of Patients with Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer. Clin Drug Investig_2009_29_12_757-765 3) Cozar JM. et al_BJU Int_2012_doi_10.1111_j.1464-410X.2012.11504.x y Actas Urol Esp_2012_doi.org10.1016j.acuro.2012.06.006 4) Morote J et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int. 2009; 101 (3): 332-335 5) Heindenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2012 (pág. 119, punto 17.4) 6) Morote J et al. Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy . J Urol. 2007; 178:1290-5 7) Schulman C et al. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. BJU Int. 2007; 100 (suppl.1):6-11 8) Ficha técnica Sintrom® | |
| <p>Dr. Alfredo Ramos / Dr. José Luis López Torrecilla / Dr. Ferran Guedea Presidente electo de la SEOR / Presidente del grupo Uro-Oncológico de la SEOR / Presidente Asesor de la SEOR</p> | <p>8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta</p> <p>1. No se puede demostrar equivalencia a partir de estudios no diseñados para tal fin.</p> <p>Guía ICH Topic E 9. Es inadecuado concluir equivalencia o no inferioridad basándose en la observación del resultado no estadísticamente significativo de un test de la hipótesis nula de que no existe diferencia entre el producto investigado y el comparador activo.</p> <p>2. En la sección 5.2.b del borrador del informe se describen los estudios resumidos para llegar a las conclusiones como “estudios de calidad metodológica media-baja ya que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -no se describe el método de aleatorización -no se describen las pérdidas -no se especifica si el análisis se realiza por ITT”. <p>Si se tienen en cuenta ambos aspectos: (1) ausencia de estudios de equivalencia o no inferioridad, y (2) declarada “calidad metodológica media-baja”; las conclusiones del documento formulando que los resultados “son superponibles” no están justificadas por los resultados recopilados en el borrador.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta</p> <p>European Medicines Agency. ICH Topic E 9. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96). September 1998</p> | <p>1.- Según Delgado y cols (Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45) los ensayos clínicos de superioridad cuya diferencia de resultados no presenta significación estadística proporcionan un grado moderado de evidencia de equivalencia terapéutica.</p> <p>Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible. SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> <p>2.- Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible. SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)</p> | | |
| <p>Dr. Alfredo Ramos / Dr. José Luís López Torrecilla / Dr. Ferran Guedea Presidente de la SEOR / Presidente electo de la SEOR y Coordinador del grupo Uro-Oncológico de la SEOR / Presidente Asesor de la SEOR</p> <p>Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)</p> | <p>Apartado 8: Conclusiones</p> <p>La FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de América define que “dos fármacos se pueden considerar terapéuticamente equivalentes sólo si son farmacéuticamente equivalentes y si se considera que presentan el mismo perfil clínico y de seguridad cuando se administran a los pacientes en las condiciones especificadas en sus fichas técnicas”.</p> <p>La misma agencia define que “dos fármacos se pueden considerar farmacéuticamente equivalentes si cumplen los siguientes 3 criterios: (a) contienen los mismos ingredientes activos; (b) tienen la misma presentación y vía de administración; y (c) son idénticos en potencia o concentración.</p> <p>Por otro lado, existe un trabajo de revisión que no ha sido incluido en la sección 5.3 del documento (Vilar-González et al, 2010), que indica que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existen estudios que intenten contestar a la cuestión del efecto de clase entre los análogos o agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. - Sí existen revisiones y metaanálisis en cuestiones sobre el manejo terapéutico con análogos, solos o en combinación con la cirugía y la radioterapia. - Las comparaciones directas no permiten extraer conclusiones definitivas. - Se extraen evidencias indirectas de los ensayos aleatorizados en los que se compara a los diferentes análogos con otros tratamientos para obtener la deprivación androgénica. - También se valoran otros factores relacionados con la farmacocinética y la farmacodinámica que puedan apoyar o rechazar la existencia del efecto de clase. <p>La conclusión de dicho trabajo es que la evidencia científica no es suficiente para respaldar un supuesto efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos en el tratamiento del carcinoma de próstata.</p> <p>Por la omisión de dichas consideraciones, y por lo expuesto anteriormente, consideramos incorrectas las conclusiones a las que llega el Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</p> <p>Food and Drug Administration. Drugs@FDA Glossary of Terms. http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm. Diciembre, 2012. Vilar-Gonzalez, S., X. Maldonado-Pijuan, and I. Andres-Garcia, [Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormone analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?]. Actas Urol Esp, 2010. 34(9): p. 749-57</p> | <p>El concepto de Equivalencia Terapéutica de la FDA es diferente del utilizado en España en este contexto (Delgado y cols. Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45).</p> <p>SE DESESTIMA</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Dr. Alfredo Ramos / Dr. José Luis López Torrecilla / Dr. Ferran Guedea Presidente de la SEOR / Presidente electo de la SEOR y Coord del grupo Uro-Oncológico de la SEOR / Presidente Asesor de la SEOR</p> <p>Soc Esp de Oncología Radioterápica (SEOR)</p> | <p>Sección 8: Conclusiones</p> <p>El documento establece unas conclusiones que no están fundamentadas ni en un número elevado de pacientes, ni en la calidad metodológica de los trabajos evaluados (se les considera “de calidad media-baja” en este mismo informe), ni desde luego en guías terapéuticas o protocolos de prescripción elaborados por Sociedades Científicas nacionales que son, a nuestro juicio, los elementos que deben orientar el diagnóstico y prescripción médica.</p> <p>Este tipo de documentos coarta la libertad de prescripción del médico, que es el responsable directo del proceso diagnóstico y terapéutico del enfermo, y es en última instancia el garante de que el paciente reciba la mejor opción terapéutica. Por supuesto, este proceso terapéutico libre del médico se debe realizar siempre al amparo de los supuestos contemplados por la ley; pero el médico debe tener libertad de prescripción como requisito básico en la relación médico-paciente, respondiendo a criterios de seguridad, eficacia y al menor coste posible.</p> <p>Consideramos que el informe presentado no establece unas conclusiones válidas, y que por lo tanto no está respetando la salud y bienestar de nuestros pacientes, la defensa de los mismos, y la calidad de su asistencia</p> <p>La Asociación Andaluza de Urología ofrece su colaboración a la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital y a la Consejería de Salud, para realizar un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, con las diferentes moléculas, que permita llegar a conclusiones con evidencia científica y se puedan tomar decisiones con un coste/beneficio adecuado para el paciente y el SSPA.</p> | <p>Las consideraciones realizadas quedan fuera del alcance de este informe.</p> <p>SE DESESTIMA</p> |
|---|--|--|

| | | |
|--|---|---|
| <p>Miguel Arrabal; Francisco Anglada, Jorge Soler; Juan Moreno Presidente; Vicepresidente; Secretario; Tesorero Asociación Andaluza de Urología</p> | <p>Nos ha resultado sorprendente que en el informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (01/12/12), los autores describen los resultados como “equivalentes” a pesar de que ninguno de los estudios consultados fue diseñado para demostrar equivalencia, “Es inadecuado concluir equivalencia o no inferioridad basándose en la observación del resultado no estadísticamente significativo de un test de la hipótesis nula de que no existe diferencia entre el producto investigado y el comparador activo¹”.</p> <p>En general, los ensayos clínicos evaluados, comparan los resultados de un análogo con otros grupos de tratamiento (DES, orquiectomía) que aplican criterios de castración basados en diferentes niveles de testosterona y diferentes periodos de evaluación. El único estudio que ha comparado directamente dos análogos (Heyns et al, 2003), obtiene un comportamiento diferente entre ambos análogos de la LHRH:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Diferencia estadísticamente significativa en una variable principal: Porcentaje de hombres con niveles de Ts<50 ng/dl. b) Diferencia estadísticamente significativa en una variable secundaria: Tasa de supervivencia a los 9 meses <p>Teniendo en cuenta estas dos diferencias estadísticamente significativas, no se deberían considerar alternativas terapéuticas equivalentes².</p> <p>Los propios autores del informe, consideran que los estudios utilizados para llegar a sus conclusiones son “estudios de calidad metodológica media-baja, ya que no se describe el método de aleatorización, no se describen las pérdidas y no se especifica si el análisis se realiza por ITT”. Por tanto sus conclusiones no deben ser consideradas validas³.</p> <p>La Asociación Andaluza de Urología ofrece su colaboración a la Consejería de Salud, para realizar un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, con las diferentes moléculas, que permita llegar a conclusiones con evidencia científica y se puedan tomar decisiones con un coste/beneficio adecuado para el paciente y el SSPA.</p> <p>Referencias:</p> <p>1/ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med, 1999. 18(15): p. 1905-42.</p> <p>2/ Heyns, C.F., M.P. Simonin, P. Grosgrurin, R. Schall, and H.C. Porchet, Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int, 2003. 92(3): p. 226-31.</p> <p>3/European Medicines Agency. ICH Topic E 9. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96). September 1998</p> | <p>Según Delgado y cols (Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45) los ensayos clínicos de superioridad cuya diferencia de resultados no presenta significación estadística proporcionan un grado moderado de evidencia de equivalencia terapéutica.</p> <p>Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible.</p> <p>El resto de consideraciones quedan fuera del alcance de este informe.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |
|--|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| <p>Dr. Miguel Martínez Carrillo Presidente de la SAC Sociedad Andaluza de Cancerología</p> | <p>Apartado 8.1. Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.</p> <p>Consideramos que la conclusión de que no existe diferencia de eficacia entre las diferentes presentaciones de análogos LHRH, no está lo suficientemente justificada en el Borrador de informe. Se han publicado revisiones sistemáticas (Vilar-González 2010, 2011) para determinar si los distintos análogos LHRH disponibles son equivalentes terapéuticamente (familia, estructura química, mecanismos de acción y eficacia similares) no encontrando evidencias suficientes. No existen estudios diseñados para responder a la cuestión de equivalencia terapéutica. Las revisiones y metanálisis analizados están dirigidos a otros fines como la evaluación terapéutica de los análogos como tratamiento exclusivo o en combinación con radioterapia o cirugía. No disponemos de comparaciones directas de calidad para establecer conclusiones definitivas y la evidencia indirecta se obtiene de estudios randomizados que comparan diferentes análogos LHRH con otros tratamientos empleados para obtener una deprivación androgénica. Estudios randomizados (Tanaka y cols. 2007) sugieren que la farmacodinámica de cada análogo LHRH puede ser diferente, pudiendo afectar las diferentes formulaciones a su farmacocinética.</p> <p>Por tanto consideramos que, con la evidencia disponible, no se pueden considerar fármacos terapéuticamente equivalentes, al no estar suficientemente demostrado que presenten el mismo perfil clínico y de seguridad cuando se administran a los pacientes en condiciones especificadas en sus fichas técnicas, que contengan los mismos ingredientes activos, que tengan la misma presentación y vía de administración, o que sean idénticos en potencia o concentración.</p> <p>Vilar-Gonzalez S, Maldonado-Pijuan X, Andrés-Garcia I. Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormona analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?. Acta Urol Esp. 2010;34:749.57. Gonzalez SV, Pijuan XM. Evidence-based medicine: Comparative analysis of luteinizing hormone-releasing hormone analogues in combination with external beam radiation and surgery in the treatment of carcinoma of the prostate. BJU Int. 2011;107:1200-8.</p> | <p>Según Delgado y cols (Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45) los ensayos clínicos de superioridad cuya diferencia de resultados no presenta significación estadística proporcionan un grado moderado de evidencia de equivalencia terapéutica. Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible. SE ESTIMA PARCIALMENTE.</p> |
|---|---|---|

| | | |
|--|--|---|
| <p>Dr. Guillermo De la Cruz Responsable médico de Uro-Oncología IPSEN PHARMA, S.A.</p> | <p>5.2. a. Resultados de los ensayos clínicos</p> <p>Los resultados del trabajo de Tunn et al, 2009 (1), que aparecen en el punto referenciado, también se incluyen en la sección 5.1 de la ficha técnica (Propiedades farmacodinámicas) de PROCRIN Semestral 30 mg polvo y disol para suspensión inyec jer precg (2). En dicha sección se puntualiza que en el grupo de pacientes tratados previamente (hasta 3 meses) con análogos de la LHRH, leuprorelina 30 mg semestral consiguió que un 92,9% de los pacientes no experimentaran ningún escape; mientras que en el estrato de pacientes naïve, este porcentaje se redujo al 81,5% (diferencia del 11,4%).</p> <p>Este resultado es probablemente la motivación de que en esta formulación aparezca en la sección 4.2 de dicha ficha técnica (Posología y forma de administración), la recomendación de que "Procrin Semestral debe ser administrado únicamente en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con análogos de GnRH o LH-RH y/o antiandrógenos", recomendación que no aparece en otras formulaciones de leuprorelina (ej: ELIGARD Semestral 45mg (3) ni de otros principios activos (ej: DECAPEPTYL Semestral 22,5 mg (4)).</p> <p>Consideramos que no es correcto considerar alternativas terapéuticas equivalentes, fármacos que requieren, como demuestran sus propias fichas técnicas, distinto historial terapéutico para su indicación.</p> <p>(1) Tunn, U.W. and K. Wiedey, Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2009. 12(1): p. 83-7.</p> <p>(2) Ficha Técnica PROCRIN 30mg. CIMA Agencia Española del Medicamento.</p> <p>(3) Ficha Técnica ELIGARD 45mg. CIMA Agencia Española del Medicamento.</p> <p>(4) Ficha Técnica DECAPEPTYL 22,5 mg. CIMA Agencia Española del Medicamento.</p> | <p>El porcentaje de pacientes que no experimentan escape no es la variable principal del estudio.</p> <p>SE DESESTIMA</p> |
| <p>Dr. Guillermo De la Cruz Responsable médico de Uro-Oncología IPSEN PHARMA, S.A.</p> | <p>5.2. b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados</p> <p>Respecto al estudio de Heyns et al, 2003 (1), en la tabla 5 se incluye como grupo de tratamiento Leuprorelina 7,5 mg/28d; pero las columnas de tratamiento y control de esta tabla 5 están intercambiadas porque este orden no se corresponde con la columna de "Resultados de eficacia".</p> <p>Respecto a este estudio de Heyns et al, se concluye para la variable principal (porcentaje de pacientes que consiguieron Ts<50 ng/dl a los 9 meses de tratamiento) que los porcentajes acumulados fueron similares (96% vs. 91%; p=0,092), aunque se refleja una menor proporción de pacientes que consiguieron castración médica a los 29 días con triptorelina (pero no se indican los porcentajes a 29 días que constituyen parte de la variable principal, y que reflejan una diferencia de 8,0% a favor de leuprorelina, con un intervalo de confianza del 95% entre el 1,4% y el 16,9%).</p> <p>En la misma sección se indica que "todos los objetivos secundarios fueron equivalentes entre ambos brazos de tratamiento, excepto la tasa de supervivencia a los 9 meses: 97% en el grupo de la triptorelina vs. 90,5% con leuprorelina (P =0,033)". Consideramos que una diferencia en la tasa de</p> | <p>Se corrige la tabulación de los resultados del estudio de Heyns et al.</p> <p>Se matiza que "en la mayoría de los estudios" no se especifica el método de aleatorización, las pérdidas ni el tipo de análisis.</p> <p>En el informe está consignada la diferencia sobre la supervivencia a los 9 meses y las consideraciones al respecto.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>supervivencia a los 9 meses de un 6,5% merece otro tipo de redacción que resalte más lo importante de este hallazgo, que hay que tener presente que no es habitual entre fármacos pertenecientes al mismo grupo terapéutico, con indicación de cáncer metastásico o localmente avanzado.</p> <p>No compartimos la opinión de que en los artículos no se describe el método de aleatorización, no se describen las pérdidas, y no se especifica si el análisis se hace por ITT (al menos en lo que respecta al estudio de Heyns, que es uno de los únicos dos estudios incluidos en la tabla 5 que compararon en entorno de ensayo clínico distintos análogos de la LHRH).</p> <p>Por los datos expuestos anteriormente consideramos que los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no deberían ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes.</p> <p>1. Heyns, C.F., M.P. Simonin, P. Grosgrurin, R. Schall, and H.C. Porchet, Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int, 2003. 92(3): p. 226-31.</p> | |
| <p>Dr. Guillermo De la Cruz Responsable médico de Uro-Oncología IPSEN PHARMA, S.A.</p> | <p>Apartado 8: Área de conclusiones</p> <p>La FDA (Food and Drug Administration) define que dos fármacos se pueden considerar terapéuticamente equivalentes si:</p> <p>Therapeutic Equivalence (TE):</p> <p>Drug products classified as therapeutically equivalent can be substituted with the full expectation that the substituted product will produce the same clinical effect and safety profile as the prescribed product. Drug products are considered to be therapeutically equivalent only if they meet these criteria:</p> <p>they are pharmaceutical equivalents (contain the same active ingredient(s); dosage form and route of administration; and strength.) [...]</p> <p>Pharmaceutical Equivalents:</p> <p>FDA considers drug products to be pharmaceutical equivalents if they meet these three criteria:</p> <p>they contain the same active ingredient(s)</p> <p>they are of the same dosage form and route of administration</p> <p>they are identical in strength or concentration [...]</p> <p>En base a lo expuesto en la FDA consideramos incorrectas las conclusiones incluidas en el punto 8.1 del informe borrador en el que se dice que “todos los organismos internacionales consultados consideran que la eficacia de los análogos es similar y superponible”.</p> <p>Food and Drug Administration. Drugs@FDA Glossary of Terms. http://www.fda.gov/Drugs/informationondrugs/ucm079436.htm.</p> | <p>El concepto de Equivalencia Terapéutica de la FDA es diferente del utilizado en España en este contexto (Delgado y cols. Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45).</p> <p>SE DESESTIMA</p> |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Nieves Pérez / Ana Ratón Medical Information Officer / Gerente Reg. Relaciones Institucionales Astellas Pharma,S.A</p> | <p style="text-align: center;"><u>En relación al PUNTO 5: EVALUACION DE LA EFICACIA</u></p> <p>En relación a los Resultados de los ensayos clínicos recogidos en el punto 5.2.a:</p> <p><u>La selección de la bibliografía es deficiente.</u> No aparecen referenciados algunos de los ensayos pivotaes de las presentaciones semestrales y las fichas técnicas de varias presentaciones disponibles en España¹⁻¹⁴. Este hecho afecta a la validez total del documento, ya que no se están teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los mencionados ensayos clínicos.</p> <p>La referencia enumerada como 15 en el texto aparece en la relación bibliográfica como 14. <i>Tunn et al 2012. Prospective study</i>¹⁵. En este estudio observacional, más de un 12% de los pacientes incorporados al mismo había experimentado incrementos de PSA con otros análogos. Dichos pacientes al cambiar a tratamiento con Eligard[®] semestral consiguen normalizar su PSA y, por tanto, mantenerse estables y controlados. Este hecho favorece el principio de que <u>los análogos LHRH no son equivalentes</u>, demostrando la eficacia de Eligard[®] semestral comparada con leuprorelina microesferas y goserelina, en la práctica clínica habitual. Los niveles de PSA y testosterona disminuyeron de manera similar al ensayo clínico, lo cual <u>evidencia que los análogos no pueden ser considerados equivalentes terapéuticos y confirma el beneficio terapéutico de Eligard[®] semestral, evidencia de la que carece el resto de análogos semestrales de la LHRH.</u></p> <p>En relación a las Revisiones sistemáticas publicadas y conclusiones recogidas en el punto 5.3:</p> <p>El comparador DES empleado en el metanálisis NO es en la actualidad tratamiento de referencia para el Cáncer de Próstata Hormonosensible¹⁶⁻¹⁸.</p> <p>El objetivo de la publicación de <i>Seidenfeld J. et al.</i> del año 2000¹⁶ es múltiple y únicamente 9 de los estudios que se incluyen en el mismo se realizan con análogos de la LHRH. Las moléculas, presentaciones y dosis empleadas en los mencionados estudios no son los actualmente empleados en España. Asimismo, el metanálisis no incluye ningún estudio realizado con Eligard[®], por lo que, no deben relacionarse las conclusiones del estudio con Eligard[®].</p> <p>El perfil de pacientes de los estudios empleados en dicho metanálisis no es representativo del actual, ya que se trata de estudios publicados entre 1966 y 1998, con pacientes sintomáticos de edad más avanzada, con cáncer de próstata metastásico o avanzado y expectativa de vida corta. Según el <i>Registro Español de Cáncer de Próstata – 2010</i>^{19,20}, el porcentaje de pacientes con este perfil sería, aproximadamente, un 10% de los diagnosticados de cáncer de próstata cada año en España.</p> <p>Por otro lado, la metodología estadística empleada para llegar a las conclusiones del metanálisis es claramente cuestionable, realizando diversas conjeturas previas para poder comparar los datos procedentes de los distintos estudios¹⁶.</p> | <p>Se incorporan las referencias bibliográficas de las fichas técnicas de todos los medicamentos evaluados.</p> <p>Se corrige la numeración de la referencia bibliográfica <i>Tunn et al 2012. Prospective study</i></p> <p>Se incluyen en el texto las limitaciones de la revisión sistemática de <i>Seidenfeld J. et al.</i></p> <p>SE ESTIMA LA ALEGACIÓN</p> |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|--|
| <p>Nieves Pérez / Ana Ratón Medical Information Officer / Gerente Reg. Relaciones Institucionales Astellas Pharma,S.A</p> | <p>En relación a los escapes de testosterona recogidos en el punto 5.2.b</p> <p>Los escapes de testosterona pueden afectar de manera grave a la calidad de vida de los pacientes y asociarse a aumentos temporales de sintomatología tumoral, como dolor óseo y compresión medular²¹. Escapes de testosterona por encima de 50 ng/dL pueden considerarse clínicamente relevantes y repercutir en el tratamiento²².</p> <p>En el estudio de <i>Morote J. et al.</i> publicado en 2009, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica de 49 meses entre los pacientes que no sufrían escapes de testosterona y los que sí los experimentaban²³.</p> <p>En el estudio de <i>Morote J. et al.</i> publicado en 2007, los autores comentan que el hecho de que los pacientes estén tratados con distintos análogos supone una limitación en la interpretación de los resultados de su estudio, hecho que evidencia que los análogos no son alternativas terapéuticas equivalentes²⁴.</p> <p>En este mismo estudio, se vinculan los escapes con la progresión bioquímica, de forma que los pacientes que experimentan escapes por encima de un determinado umbral muestran una peor evolución y un fracaso bioquímico más probable.</p> <p>En el estudio de <i>Tombal B. and Berges R.</i> publicado en 2005, se muestra que hasta un 13% de los pacientes tratados con análogos de la LHRH convencionales experimentan escapes de testosterona por encima de 50 ng/dL²⁵.</p> <p>Las <i>Guías Europeas de Cáncer de Próstata de 2012</i>²⁶ recomiendan monitorizar los niveles de testosterona de los pacientes tratados con un análogo de la LHRH para, en caso de observarse una castración no sostenida, cambiar a otro análogo diferente, lo cual evidencia que los pacientes no responden por igual a cada análogo de la LHRH, <u>confirmando que los fármacos de este grupo terapéutico no son equivalentes y justificando la necesidad de disponer de los diversos análogos comercializados como alternativas a un tratamiento de castración química.</u></p> <p>Por lo tanto, manejar los efectos asociados a los escapes de testosterona durante el tratamiento implica un mayor gasto en recursos y fármacos, además de la sustitución del análogo que ha fracasado en el control del paciente.</p> <p>Eligard[®] es el análogo de la LHRH con menor tasa de escapes documentada. En el estudio de <i>Crawford ED. et al.</i> publicado en 2006, la tasa de escapes de su formulación semestral está en torno al 1% de los pacientes¹. Esta circunstancia se debe, en gran medida, a su sistema de liberación Atrigel[®], que ha sido diseñado para aumentar el número de pacientes que alcanza el nivel de castración y disminuir la tasa de escapes de testosterona, sin un aumento en el nivel de efectos secundarios asociados al tratamiento²⁷. Eligard[®] es el único análogo de la LHRH con este sistema de liberación.</p> <p>Los análogos de la LHRH en microesferas, que ofrecen una formulación semestral, presentan tasas de escapes de entre el 7 y el 15,8%, de acuerdo con sus fichas técnicas y/o publicaciones de estudios</p> | <p>Lo expresado en este punto, sobre la repercusión clínica de los escapes de testosterona, no se contradice con el contenido del punto 5.2.b del informe. Se incluye la recomendación de las Guías Europeas en el texto.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |
|---|---|--|

| | | |
|---|---|---|
| | <p>pivotales^{2,7,28}.</p> | |
| <p>Nieves Pérez / Ana Ratón Medical Information Officer / Gerente Reg. Relaciones Institucionales Astellas Pharma,S.A</p> | <p><u>En relación al PUNTO 4. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA</u></p> <p>En relación a la Posología, forma de preparación y administración recogidos en el punto 4.3</p> <p>Debe tenerse en cuenta la posología y forma de administración de los análogos de la LHRH. Existe otro análogo semestral subcutáneo que NO debe ser administrado al inicio del tratamiento hormonal, sino que el paciente ha de ser tratado previamente con un análogo de la LHRH y/o antiandrógeno, de acuerdo con su ficha técnica⁷. En su estudio pivotal²⁹, el 21% de los pacientes había recibido tratamiento previo con análogos de la LHRH y la mediana de PSA del grupo de pacientes tratados con la formulación semestral al inicio del estudio fue de 1,1 ng/ml, valor que no es patológico.</p> <p>Eligard[®] semestral puede administrarse desde el inicio del tratamiento hormonal de acuerdo con su ficha técnica³⁰. En su estudio pivotal¹ todos los pacientes incluidos eran pacientes diagnosticados <i>de novo</i> de cáncer de próstata, sin tratamiento previo para dicha patología, siendo la media de PSA al inicio del estudio de 39,8 ng/ml, valor que es claramente patológico.</p> <p>En cuanto a la utilización en poblaciones especiales, en pacientes con tratamiento anticoagulante (por ejemplo: Sintrom[®]), la administración subcutánea no está contraindicada. En cambio, las inyecciones intramusculares sí están contraindicadas en este tipo de pacientes por los hematomas que pueden causar^{31,32}.</p> <p>En relación al PUNTO 2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACION.</p> <p>Justificación de la solicitud: “Informe realizado a petición de la GFTHA para valorar la posibilidad de que los análogos de la LHRH sean considerados alternativas terapéuticas equivalentes”</p> <p>Para considerar como alternativas terapéuticas equivalentes a los análogos de la LHRH debe haberse demostrado que dichos análogos han sido comparados entre si, a través de estudios diseñados específicamente para ello. Y aun habiéndose demostrado la equivalencia terapéutica, siempre siguiendo las directrices de las agencias reguladoras, hay que tener en cuenta además otras variables importantes como son la farmacocinética y farmacodinámica. Concretamente, para el caso particular de los análogos, juegan un papel importante el tipo de presentación y la localización del implante a nivel intramuscular o subcutáneo.</p> <p>Por otro lado y no menos importante, “La ausencia de significación estadística de un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica”, es decir que la ausencia de significación estadística no implica que dos fármacos tengan la misma eficacia o que puedan prescribirse indistintamente.³³</p> <p>“No se puede hablar de equivalentes terapéuticos, cada situación/paciente requiere un fármaco</p> | <p>Se modifica la propuesta de calificación para contemplar las situaciones clínicas que condicionen la selección de un preparado concreto.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> <p>Se modifica la redacción:</p> <p>Justificación de la solicitud: Informe realizado a petición de la GFTHA, para evaluar la eficacia y seguridad comparadas de los análogos de la LHRH en pacientes con cáncer de próstata.</p> <p>SE ESTIMA LA ALEGACIÓN</p> |

específico en función de su enfermedad, y su situación concomitante, y sólo el médico puede prescribir el fármaco que proporcione mejores resultados a los pacientes a largo plazo, de este modo, garantizaremos un uso racional del medicamento. Es la diversidad de nuestro arsenal terapéutico la que permite que cada médico tome una decisión determinada destinada a un paciente concreto³⁴.

BIBLIOGRAFIA: ANEXO A LAS HOJAS DE PROPUESTAS por ASTELLAS PHARMA

1. Crawford ED, et al. A 12-Month Clinical Study of LA-2585 (45.0 MG): A New 6-Month Subcutaneous Delivery System for Leuprolide Acetate for the Treatment of Prostate Cancer. J Urol. 2006; 175: 533-536
2. Lundström, EA., et al. Triptorelin 6-Month Formulation in the Management of Patients with Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer. Clin Drug Investig. 2009; 29(12): 757-765.
3. Ficha Técnica Eligard® Mensual 7,5 mg.
4. Ficha Técnica Eligard® Trimestral 22,5 mg
5. Ficha Técnica Procrin® Mensual 3,75 mg
6. Ficha Técnica Procrin® Trimestral 11,25 mg
7. Ficha Técnica Procrin® Semestral 30 mg
8. Ficha Técnica Decapeptyl® Mensual 3,75 mg
9. Ficha Técnica Decapeptyl® Trimestral 11,25 mg
10. Ficha Técnica Zoladex® Mensual 3,6 mg
11. Ficha Técnica Zoladex® Trimestral 10,8 mg
12. Ficha Técnica Suprefact® Depot Bimensual 6,3 mg
13. Ficha Técnica Suprefact® Depot Trimestral 9,45 mg
14. Ficha Técnica Vantas® Anual 50 mg
15. Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. BMC.2011;11:15
16. Seidenfeld J. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000; 132:566-577.
17. Heindenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2012
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer. NCCN 2012
19. Cózar JM. et al. BJU Int_2012_doi_10.1111_j.1464-410X.2012.11504.x
20. Cózar JM_Actas Urol Esp_2012_doi.org10.1016j.acuro.2012.06.00
21. Tombal B. Appropriate Castration with Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists: What is the Optimal Level of Testosterone? Eur Urol Suppl. 2005; 4(5): 14-19
22. Zlotta A., Debruyne F. Expert Opinion on Optimal Testosterone Control in Prostate Cancer Eur Urol Suppl. 2005; 4(8):37-41

| | | |
|---|---|--|
| | <p>23. Morote J et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int. 2009; 101(3): 332-335</p> <p>24. Morote J et al. Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy. J Urol. 2007; 178:1290-5.</p> <p>25. Tombal B., Berges R. How good do current LHRH Agonists Control Testosterone? Can this be Improved with Eligard®? Eur Urol Suppl 2005; 4(8):30-36.</p> <p>26. Heindenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2012 (pág. 119, punto 17.4)</p> <p>27. Berges R., Bello U. et al. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22(4):649-655</p> <p>28. Ficha Técnica Decapeptyl® Semestral 22,5 mg</p> <p>29. Tunn UW., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009; 12(1): 83-7</p> <p>30. Ficha Técnica Eligard® Semestral 45 mg</p> <p>31. Ficha Técnica Sintrom® Comp. 4 mg</p> <p>32. Ficha Técnica Sintrom® UNO Comp. 1 mg</p> <p>33. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. Med Clin (Barc)2002; 118 (18): 701-3</p> <p>34. Tejerina T., Iglesias-Osma MC. ¿Existen los Equivalentes Terapéuticos? Actualidad en Farmacología y Terapéutica. Vol. 10, Nº 3, 2012, págs. 164-171</p> | |
| <p>Teresa Rodríguez Estrada Director AAJJ FERRING, S.A.</p> | <p>Motivo de la propuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se debe considerar a los análogos de la LHRH propuestos en este informe como alternativas terapéuticas equivalentes a la luz de la evidencia sobre eficacia y seguridad comparativa existente. La falta de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos o in-vitro, tal y como exige la buena práctica clínica, además de la ausencia de ensayos clínicos de calidad para cada uno de los análogos citados, no permite llegar a esta conclusión. • Se deben tener en cuenta las ventajas que representan distintas presentaciones y formas de administración/conservación: implantes vs inyectables, depot mensual, trimestral...sobre la eficacia y seguridad. • Únicamente la triptorelina ha mostrado una tasa de supervivencia significativamente mayor a los nueve meses de tratamiento (p =0.03), así como un comportamiento distinto a lo largo del tiempo de tratamiento que afecta a la incidencia de escapes de testosterona y la tasa de castración. Dado los escasos ensayos clínicos comparativos entre fármacos, estos datos deberían tenerse en cuenta para la conclusión sobre la supuesta igualdad entre los análogos asumida en el informe. • En el mercado español existen dos triptorelinas, entre las mensuales únicamente Gonapeptyl permite una doble vía de administración (subcutánea e intramuscular) con una presentación en jeringa precargada. | <p>Alegaciones contestadas en puntos anteriores.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>1.- Respecto a la Justificación para realizar el informe: valorar la posibilidad de que los Análogos de la LHRH sean considerados alternativas terapéuticas equivalentes, hay que tener en cuenta que dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos; demostrando su equivalencia a través de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro, según corresponda (OMS). Mientras no haya estudios apropiados que demuestren la equivalencia terapéutica entre diferentes alternativas o equivalentes farmacéuticos, no se puede concluir que dos medicamentos sean terapéuticamente equivalentes (Puigventos F et al. Intercambio terapéutico. En Farmacia Hospitalaria. 3 ed Ed Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde Pp 101-111 E.SCM IM (Doyma) ed 2002). Tal y como se indica en el informe estos estudios <u>no se han incluido</u>.</p> | |
| <p>Teresa Rodríguez Estrada Director AAJJ FERRING, S.A</p> | <p>2.- Por otro lado, la fuente de información óptima para evaluar el efecto comparado de dos fármacos son los ensayos clínicos directos de los fármacos entre sí. Si no existen estudios comparativos directos se pasan a considerar los ensayos disponibles de cada fármaco en los que se consideren variables duras de eficacia (morbilidad, mortalidad o supervivencia) y, en último lugar, y si no se dispone de otros datos, se valorarán los ensayos con variables vicariantes de eficacia (McAlister FA et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX Applying Clinical Trial Results. B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. JAMA 1999; 282 (14):1371-77).</p> <p>La evaluación de la eficacia para esta evaluación comparativa indica que se seleccionaron <u>sólo ensayos clínicos</u>, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y metanálisis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la tabla 4, el EC de Tim et al. es un retrospectivo en el que se evalúa <u>un nuevo método de determinación de testosterona sérica</u> en 60 pacientes que incluye tanto 3 análogos como el grupo de castración. • En la tabla 5, ensayos clínicos comparativos de los LHRH, el de Silva et. al incluye 60 pacientes para 3 grupos de fármacos distintos. Ellos mismos reconocen que su tamaño muestral no es el adecuado. • En la tabla 6, el estudio de Tun et al. citado como de 2012, es de 2011 y <u>no es un EC es un estudio no intervencional</u>. <p>De los EC encontrados los autores del informe indica que <u>son</u> estudios de calidad metodológica media-baja que <u>impiden sacar conclusiones validas de los mismos, más allá de demostrar que todos</u> los análogos evaluados son activos y muestran tasas superponibles de eficacia en términos de porcentaje de pacientes que alcanzan niveles de testosterona sérica < 50 ng/dL. Haciendo extensivo este resultado a los 5 análogos que se comparan, cuando únicamente existen ECs de leuprorelina, triptorelina y goserelina, no hay ni para busarelina ni para histrelina.</p> | <p>En el punto 5.1. se señala que en caso de no disponer de ensayos clínicos comparativos para alguno de los fármacos evaluados, se seleccionaron ensayos clínicos no comparativos.</p> <p>Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible. SE ESTIMA PARCIALMENTE.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>En el apartado 5.3.b.1, aunque se indica de forma expresa que <u>no existen comparaciones indirectas</u> publicadas, se cita distintas guías sin referenciar para asumir la misma eficacia entre los análogos y en el apartado 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia, se citan los mismos estudios presentados para resolver la incógnita sobre la eficacia entre análogos cuando se ha admitido que la <u>evidencia disponible es limitada y de escasa calidad</u>.</p> <p>En cuanto al apartado 5.4 Evaluación de fuentes secundarias, todos se basan en las mismas fuentes - principalmente en el metanálisis del 2000 donde no se incluyen todos los fármacos aquí evaluados- y la Agencia Canadiense indica que “These results are based on limited evidence and should be interpreted with caution” además de mencionar que los intervalos de confianza para la supervivencia entre leuprorelina, buserelina, goserelina son distintos, siendo mucho más amplios con el primer fármaco, como así se recoge en este informe.</p> <p>3.- Respecto al único EC comparativo con significación estadística en la supervivencia a los 9 meses ($p=0.03$) para la triptorelina vs leuprorelina no se le concede la importancia que tiene para entender el distinto comportamiento de estos fármacos a corto y largo plazo. Dado que existen muy pocos estudios comparativos que hayan examinado la capacidad que presentan distintos agonistas de la GnRH para descender los niveles sérico de T, y que éste es el único dato del que tenemos evidencia en los distintos estudios analizados, este ensayo pone de manifiesto cómo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la incidencia de <u>escapes de testosterona: 4 y 11 con triptorelina vs leuprorelina</u> • <u>la tasa de castración a lo largo del tiempo de tratamiento: 99% y 91% a los 28 días y 96% vs 91% a los nueve meses, triptorelina vs leuprorelina respectivamente</u> • <u>y la tasa de supervivencia es significativamente distinta: 97.0% vs 90.5%, triptorelina vs leuprorelina.</u> | <p>Lo expresado en este punto, sobre la repercusión clínica de los escapes de testosterona, no se contradice con el contenido del punto 5.2.b del informe. Se incluye la recomendación de las Guías Europeas en el texto.</p> |
| <p>Teresa Rodríguez Estrada Director AAJJ FERRING, S.A</p> | <p>4.- En publicaciones recientes se recoge como incluso empleando el límite de castración para testosterona sérica <20 ng/dl, ésta se mantiene en >90% de los pacientes cuando se emplea triptorelina depot seis meses (Ploussard G et al. Triptorelin in the management of prostate cancer. Future Oncol. 2013 Jan;9(1):93-102)</p> <p>También, habría que tener en cuenta las variaciones individuales para la recuperación hormonal tras el cese de la terapia con análogos, ya que éstas pueden ser considerables (Kobayashi T et al. Individual variation of hormonal recovery after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in men receiving long-term medical castration therapy for prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(3):198-203.).</p> <p>5.- Por último, hay que estudiar aspectos que nos permitan valorar el intercambio en un paciente concreto, para lo que debemos tener en cuenta datos de los fármacos en situaciones clínicas especiales (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, interacciones con otros fármacos), así como los</p> | <p>Esta referencia no se ha incluido en el informe por no cumplir los criterios de selección bibliográfica. SE DESESTIMA</p> <p>La recuperación hormonal tras el cese de la terapia con análogos no se considera una variable relevante de eficacia o seguridad de estos fármacos, ni ha sido objeto de evaluación en los ensayos clínicos publicados. SE DESESTIMA</p> <p>Se modifica la propuesta de calificación</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>datos farmacocinéticos, frecuencia de administración, presentaciones farmacéuticas y dosis equivalentes para realizar el intercambio, datos estos últimos que reconoce la evaluación de VADoD Drug Class Review.</p> <p>6.- Se han incluido dos grupos terapéuticos/código ATC distintos, pero la identificación del fármaco para el informe sólo corresponde a uno de ellos. Además, el de Código ATC: H01CA es un implante subcutáneo que necesita de cirugía para colocación/extracción.</p> <p>7.- Las vías de administración de los fármacos de código L02AE son intramuscular o subcutánea tal y como indica el informe, pero las presentaciones varían entre implantes en jeringas o suspensiones inyectables con lo que esto supone para los pacientes en seguridad y reacciones locales en el lugar de administración.</p> <p>En definitiva, la aparente ausencia de diferencia entre estos tratamientos no se puede confundir con la <i>evidencia de equivalencia</i> entre ellos (Djulgovic B, Clarke M. Scientific and Ethical Issues in Equivalence Trials. JAMA 2001; 285(9):206-8.).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Puigventos F et al. Intercambio terapéutico. En Farmacia Hospitalaria. 3 ed Ed Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde Pp 101-111 E.SCM IM (Doyma) ed 2002. 2. McAlister FA et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX Applying Clinical Trial Results. B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. JAMA 1999; 282 (14):1371-77 3. Ploussard G et al. Triptorelin in the management of prostate cancer. Future Oncol. 2013 Jan;9(1):93-102 4. Kobayashi T et al. Individual variation of hormonal recovery after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in men receiving long-term medical castration therapy for prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(3):198-203. 5. Djulgovic B, Clarke M. Scientific and Ethical Issues in Equivalence Trials. JAMA 2001; 285(9):206-8. | <p>para contemplar las situaciones clínicas que condicionen la selección de un preparado concreto.</p> <p>SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> <p>El informe se refiere a la evaluación de los análogos de la LHRH utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata, independientemente de cuál sea su clasificación ATC o su procedimiento de administración.</p> <p>SE DESESTIMA</p> |
| <p>Rosana Cajal Head of Medical Affairs AstraZeneca</p> | <p>El punto 5, Evaluación de la Eficacia, debería incluir una revisión del rol de los análogos de la LHRH como pilar del tratamiento hormonal del cáncer de próstata no solo en estadios avanzados sino también en estadios localizado y localmente avanzado, "Medicina basada en la Evidencia".</p> <p>El cáncer de próstata (CP) es la segunda neoplasia mas prevalente y la sexta causa de mortalidad por cáncer con una incidencia estimada de casi un millón de casos anuales y una mortalidad de aproximadamente 300.000 casos/año1.</p> <p>Así como el número de diagnósticos se ha incrementado significativamente en los últimos 20 años, debido sin duda a la determinación temprana rutinaria del PSA y su seguimiento, la mortalidad ha descendido gracias a los importantes avances terapéuticos, especialmente en los tratamientos</p> | <p>Esta información se incluye en el apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias</p> <p>SE DESESTIMA</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>curativos en estadios tempranos como la cirugía radical y la radioterapia externa² (RTE) en función de los factores pronósticos y predictivos de respuesta. Los estudios clínicos demostraban que entre el 17 y el 64% de los pacientes con ca de próstata localmente avanzado que reciben solo RT experimentan una progresión clínica y que aproximadamente entre el 26 y el 43% fallecían a los 5 años de iniciado el tratamiento³.</p> <p>La hormonoterapia en el cáncer de próstata ha sido tradicionalmente utilizada con fines paliativos en la enfermedad avanzada. La deprivación androgénica mediante supresión hormonal con análogos de la LHRH desde los años 80 ha permitido recoger datos suficientes de eficacia y seguridad que han dado lugar a su uso cada mes más frecuente en estadios cada vez más tempranos de la enfermedad de forma primaria y como neoadyuvante o adyuvante a tratamientos curativos⁴.</p> <p>Y son ya muchas las revisiones sistemáticas y metanálisis que confirman los beneficios del tratamiento hormonal asociado al tratamiento quirúrgico radical del CP localizado o localmente avanzado^{5,6} o combinado con RTE como el metanálisis publicado por Roach del grupo RTOG³, el metanálisis de Bria ⁷ , o la revisión más reciente de la Cochrane Collaboration⁸.</p> <p>Vilar-Gonzalez⁹ en su revisión sistemática más reciente (BJU International 2011) afirma que la evidencia científica existente no es suficiente para apoyar un supuesto efecto clase entre los diferentes análogos de la LHRH actualmente disponibles. El fármaco con el mayor número de material científico publicado como tratamiento adyuvante a la RT externa (RTE) o prostatectomía radical (PR) es GOSERELINA: analiza 5 estudios comparativos que implican a 3500 pacientes con CP localizado o localmente avanzado, de riesgo intermedio o alto, con una mediana de seguimiento comprendida entre 5,5 y 13,2 años, el mas largo seguimiento de todos los estudios prospectivos con aLHRH en este contexto. Estos estudios concluyen que la adición de GOSERELINA mejora la supervivencia libre de enfermedad y reduce la mortalidad causa-específica tras RTE o PR. Otras revisiones sistemáticas como la de Roach¹⁰ que revisa los 11 estudios randomizados mas relevantes, de los cuales 10 se han llevado a cabo con Goserelina, apoyan estas conclusiones.</p> <p>Concretamente Sasse¹¹ (BMC Cancer 2012) realiza una revisión sistemática de la evidencia científica existente referente la tratamiento del CP localizado (cT1-2) o localmente avanzado (T3-4 N0-2 M0) comparando RT con o sin deprivación androgénica antes, después o durante la misma (orquiectomía, aLHRH, antiandrógenos periféricos o tratamiento estrógeno). De los mas de 400 estudios potenciales finalmente son seleccionados 10 que incluyen 6555 pacientes (Tabla 1).</p> <p>Tabla 1. Estudios seleccionados</p> | |
|--|---|--|

| Author | Year | Radiotherapy (dose) | Hormone Therapy | Duration | N | Median follow up |
|------------|------|---------------------|---|-------------------------|------|------------------|
| Zagars | 1988 | 70 Gy | Diethylstilbestrol 25 mg PO qd | Continuously | 82 | 145 years |
| Laverdiere | 2004 | 64 Gy | Leuprolide 7.5 mg/month + Flutamide | 3 months or 10 months | 161 | 5 years |
| Lawton | 2005 | 65 to 70 Gy | Goserelin 3.6 mg/month | Continuously | 977 | 65 years |
| Granfors | 2006 | 60 to 70 Gy | Orchiectomy | Permanent | 91 | 97 years |
| See | 2006 | NS | Bicalutamide 150 mg PO qd | Decided by investigator | 1370 | 72 years |
| D'Amico | 2008 | NS | Goserelin 3.6 mg or Leuprolide 7.5 mg/month + Flutamide | 6 months | 206 | 82 years |
| Roach | 2008 | 65 to 70 Gy | Goserelin 3.6 mg/month + Flutamide | 3 months | 466 | 119 years |
| Bolla | 2010 | 70 Gy | Goserelin 3.6 mg/month | 3 years | 415 | 91 years |
| Denham | 2011 | 66 Gy | Goserelin 3.6 mg/month + Flutamide | 3 months or 6 months | 818 | 106 years |
| Jones | 2011 | 66.6 Gy | Goserelin 3.6 mg or Leuprolide 7.5 mg/month + Flutamide | 4 months | 1979 | 91 years |

Abbreviations: Gy Gray unit, N number of patients, NS not stated, PO oral administration, ad every day

La revisión analiza la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de deprivación androgénica utilizada y la duración de la misma. El estudio concluye que la supresión androgénica con aLHRH es la mas ventajosa en estos pacientes, tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad, frente a orquiectomía o tratamiento estrogénico. Hasta la fecha, el aLHRH mas estudiado en este contexto es GOSERELINA.

Y concluye que “la utilización de GOSERELINA a largo plazo (por un periodo superior a un año y hasta 3 años) es la estrategia que se asocia con mayor beneficio clínico en términos de supervivencia” y que por el momento, es insuficiente la evidencia científica existente (muchos menos estudios realizados con leuprorelina y triptorelina y ninguno con buserelina e histrelina) para apoyar el uso de otros aLHRH en este contexto.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cáncer statistics. CA Cancer J Clin 2011, 61(2):69-90.
2. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A: Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer 2010, 46(17):3040-3052.
3. Roach M III, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormone therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 617-627

| | | |
|---|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 4. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD: Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Cancer Treat Rev</i> 2009; 35: 540–546. 5. Antolín AR, Ojeda JM, Otero JR, Rodríguez AC, Castellano D, Esteban MD, Sicilia LD, González RD [Hormonal treatment in biochemical recurrence after radical prostatectomy]. <i>Arch Esp Urol</i>. 2012 Jan-Feb;65(1):111-21 6. Messing EM, Manola J, Yoo J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. <i>Lancet Oncol</i> 2006; 7: 472–9 7. Bria E et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials <i>Cancer</i>. 2009 Aug 1;115(15):3446-56 8. The Cochrane Collaboration, Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt T, Mason M. Neoadjuvant and Adjuvant Hormone Therapy for Localized and Locally Advanced Prostate Cancer (Review). Chichester: Cochrane Library (Wiley), 2009 9. Vilar-González S , Pijuan XM. Evidence-based medicine: comparative analysis of luteinizing hormone-releasing hormone analogues in combination with external beam radiation and surgery in the treatment of carcinoma of the prostate. <i>BJU Int</i>. 2011 Apr;107(8):1200-8 10. Roach M III, Izaguirre A. Goserelin acetate in combination with radiotherapy for prostate cancer. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2007; 8: 257–64 11. Sasse et al. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. <i>BMC Cancer</i> 2012, 12:54 | |
| <p>Juan Carlos Saorín Lozano : Gerente de Precios y Reembolso AbbVie Farmacéutica SLU</p> | <p>Si bien en el apartado conclusiones no se ofrece una clasificación final excepto la de considerar a los análogos de LHRH como <i>superponibles</i>, el apartado 2 del informe establece que el objetivo de la evaluación es la posible consideración de los mismos como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).</p> <p>A este respecto cabe señalar lo que afirma Delgado y cols¹, “Un fármaco es equivalente a otro cuando la diferencia de sus efectos se considera irrelevante desde el punto de vista clínico”.</p> <p>Según los citados autores, idealmente la equivalencia terapéutica debe definirse basándose en ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad, mediante un análisis e interpretación de los resultados según determinados aspectos metodológicos. Como en la práctica no siempre se dispone de este tipo de ensayos es necesario establecer la equivalencia terapéutica mediante evidencias indirectas.</p> <p>Para ello, los conceptos de niveles de evidencia (definidos por el tipo de diseño y método de los estudios) y de grados de evidencia (definidos por la calidad de los estudios) forman el eje central en la determinación práctica de la equivalencia terapéutica.</p> | <p>1.- Según Delgado y cols (Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45) los ensayos clínicos de superioridad cuya diferencia de resultados no presenta significación estadística proporcionan un grado moderado de evidencia de equivalencia terapéutica. Se modifica la redacción del punto 5.2.b y del área de conclusiones, para enfatizar el grado de evidencia disponible. SE ESTIMA PARCIALMENTE</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Si como se afirma en el informe en su apartado 5.2.b “En general se trata de estudios de calidad metodológica media-baja” resulta inverosímil la consideración de que los análogos de LHRH pueden ser <i>superponibles</i> o como cabría entenderse según el objetivo de la evaluación alternativas terapéuticas equivalentes.</p> <p>Dicho esto, la simple consideración de ATEs no supone en si misma que los distintos análogos de LHRH puedan considerarse equivalentes terapéuticos y por lo tanto puedan ser considerados sustituibles.</p> <p>El concepto sustitución actualmente solo esta avalado por la regulación española para aquellos medicamentos incluidos en agrupaciones homogéneas para lo cual es necesario que los medicamentos incluidos tengan el mismo principio activo e igual dosis, forma farmacéutica y vía de administración, lo que no ocurre en este caso.</p> <p>De hecho, el primer listado de agrupaciones homogéneas que fue publicado por el Ministerio de Sanidad el 8 de septiembre de 2011 (se adjunta copia en archivo independiente para leuprorelina), incluía algunos de estos medicamentos pero siempre en agrupaciones homogéneas distintas de forma que sólo había un medicamento por cada agrupación.</p> <p>La sustitución sólo es posible entre medicamentos incluidos en la misma agrupación homogénea. Dado que no tenía sentido incluir agrupaciones con 1 sólo medicamento el propio Ministerio de Sanidad decidió retirarlas y no han vuelto a parecer en los sucesivos listados de agrupaciones homogéneas.</p> <p>En última instancia, hemos detectado algunas erratas en el borrador del informe que nos gustaría fueran corregidas.</p> <p>En la tabla 6 en el estudio de Tunn et al. 2009. Tanto en el grupo de tratamiento como en el de control los tratamientos son de administración subcutánea y no intramuscular como figura. Los resultados de eficacia correctos son los siguientes: Pacientes que alcanzaron niveles de castración (testosterona < 50 ng/ml) a 1 año 96%, niveles testosterona < 20 ng/ml a 1 año 90%</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>1- Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, Ventayol Bosch P. [Therapeutic equivalence: concept and evidence levels]. Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45</p> | |
|--|--|--|