



Región de Murcia
Consejería de Salud



Documento de Consenso sobre el Uso de Fármacos de Alto Impacto en el Tratamiento del Cáncer de Próstata

Versión 1.0/022022

GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Consejería de Salud – Región de Murcia

18 de febrero de 2022

Código: CRFT/DOC/CP/1.0/022022

Índice

1. Integrantes del GTMO – CP	3
2. Abreviaturas	6
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS (GTMO)	7
3.2. CÁNCER DE PRÓSTATA	9
4. Fármacos para Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm)	13
5. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.	15
6. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm) – prequimioterapia	17
7. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm) – postquimioterapia	19
8. CPRCM POSTQUIMIOTERAPIA CON METÁSTASIS ÓSEAS SINTOMÁTICAS	21
9. TRATAMIENTO SECUENCIAL	21
10. TRATAMIENTOS PENDIENTES DE FINANCIACIÓN.	22
11. MARCO LEGAL	23
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
13. ANEXOS	28

1. Integrantes del GTMO – CP

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Jesús Cañavate Gea

Director General Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. Isabel Ayala Viguera

Directora General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (SMS). Región de Murcia.

D. Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Coordinadores del Grupo de Trabajo

D. Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador de Terapia Avanzadas. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Dña. Pascuala Guardiola Gómez

Farmacéutica. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS). Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Dña. M. Paz Ros Torres

Farmacéutica. FFIS. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Dña. Elvira Navarro Pino

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

D. José Luís Alonso Romero

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Región de Murcia.

Dña. Ana Aranda García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. SMS. Región de Murcia.

D. Francisco de Asís Ayala de la Peña

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de la Sección de Oncología. Servicio de Oncohematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (HGUMM). Región de Murcia.

Dña. M^a Sacramento Díaz Carrasco

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. HCUVA. Región de Murcia.

D. Eduardo Feliciangeli Moreno

Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL). Región de Murcia.

D. Tomás Fernández Aparicio

Médico Especialista en Urología. Jefe de Servicio de Urología. HGUMM. Región de Murcia.

D. Juan José Fernández Ávila

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. HCUVA. Región de Murcia.

Dña. Teresa García García

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de sección del Servicio de Oncología Médica. HGUSL. Región de Murcia.

Dña. Josefa León Villar

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. HGUMM. Región de Murcia.

D. Pedro Ángel López González

Médico Especialista en Urología. Servicio De Urología. HCUVA. Región de Murcia.

D. Francisco J. Martínez Cánovas

Farmacéutico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud. Región de Murcia.

D. Juan Moreno Avilés

Médico Especialista en Urología. Jefe de Servicio de Urología. HGUSL. Región de Murcia.

D. Julián Oñate Celdrán

Médico Especialista en Urología. Hospital General Universitario Reina Sofía. (HGURS). Región de Murcia.

D. Silverio Ros Martínez

Médico Especialista en Oncología Médica. HCUVA. Región de Murcia.

Dña. Mar Sánchez Catalicio

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. HGUSL. Región de Murcia.

Dña. Marta Zafra Poves

Médico Especialista en Oncología Médica. HGUMM. Región de Murcia.

2. Abreviaturas

BAC: Bloqueo Androgénico Completo

CP: Cáncer de próstata

CPHSm: Cáncer de próstata Hormono Sensible metastásico

CPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración

CPRCm: Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

ECOG: Escala de medida de calidad de vida (*Eastern Cooperative Oncology Group*, en inglés)

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicine Agency*, en inglés)

EPAR: Informe Público Europeo de Evaluación de Medicamentos (*European Public Assessment Report*, en inglés)

ESMO: European Society of Medical Oncology

GnRH α : análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (por sus siglas en inglés)

GTMO: Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HGUMM: Hospital General Universitario Morales Meseguer

HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer*, en inglés)

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico

LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*, en inglés)

PSA: Antígeno prostático específico (*Prostate-Specific Antigen*, en inglés)

PSADT: tiempo de duplicación de PSA

RT: Radioterapia

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia global

SLM: Supervivencia libre de metástasis

SLP: Supervivencia libre de progresión

SMS: Servicio Murciano de Salud

TDRA: Terapia Dirigida frente al Receptor Androgénico

TPA: terapia de privación androgénica

TNM: Tumor-Nódulo-Metástasis

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Grupo de trabajo de medicamentos oncológicos (GTMO)

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la *Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Definir los procesos sobre los que es necesario aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración, priorizando aquellas patologías que, por su impacto sanitario, social, económico o por la variabilidad en la utilización de medicamentos, hacen necesaria su especial supervisión y seguimiento.
- Consensuar y proponer el proceso de selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del SMS, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos coordinados entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se formen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada *Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos. El *Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (GTMO*, en adelante) se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos oncológicos utilizados en los hospitales de la Región de Murcia así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos oncológicos en dichos hospitales.

Para que esto pueda llevarse a cabo, es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice, como herramienta de trabajo, un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento

de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento del cáncer de próstata (CP) con medicamentos de alto índice de impacto socio-económico y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado expertos de los Servicios de Farmacia, de los Servicios de Oncología Médica y de los Servicios de Urología de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA); Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL); Hospital General Universitario Morales Meseguer (HGUMM) y Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS); así como técnicos de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano de la Consejería de Salud y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

En este sentido, y siguiendo las directrices del *Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMO ha elaborado el presente documento sobre el uso consensuado de determinados medicamentos oncológicos en el tratamiento del cáncer de próstata.

Está previsto que la actualización de este documento se realice anualmente, salvo que aparezcan nuevos conocimientos científicos relevantes, se comercialicen nuevos medicamentos, o se modifiquen las indicaciones terapéuticas de los mismos y sea necesaria una actualización antes de esa fecha.

3.2. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es el más frecuente entre los hombres en España y el segundo más frecuente globalmente. El número de nuevos casos de CP en el año 2020 en España, fue de 35.126, de los que alrededor de 800 casos se produjeron en la Región de Murcia (*SEOM, 2020*).

En 2018, en nuestro país, fallecieron 5.841 varones por CP, reducción del 1,6% respecto al año anterior. La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los que la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (*SEOM, 2020*).

El CP es uno de los cánceres que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%) (*Chirlaque, 2018*). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los pacientes se diagnostican mediante cribado por niveles de PSA (antígeno prostático específico, prostate specific antigen, por sus siglas en inglés) y en fases localizadas de la enfermedad (*Cózar, 2012*).

Las guías clínicas europeas establecen que los pacientes con enfermedad localizada, sin metástasis detectables mediante las pruebas de imagen convencionales, tienen un riesgo alto de recaída si presentan un estadio TNM \geq T2c, una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA >20 ng/ml (*ESMO, 2015*). El tratamiento recomendado para estos pacientes es radioterapia (RT) radical con privación androgénica, y en casos seleccionados prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En pacientes que rechazan tales tratamientos o que no pueden recibirlos, se recomienda terapia de privación androgénica (TPA) si existen síntomas, PSA > 50 ng/ml o tiempo de duplicación de PSA (PSADT) < 12 meses; en el resto de los casos se recomienda observación.

Se ha observado, que aproximadamente un 20-40% de los pacientes con CP, después de un tratamiento radical, pueden presentar recaída bioquímica. Si esta recaída no se acompaña de metástasis a distancia y no está indicado el tratamiento local de rescate, se recomienda tratar con TPA (principalmente si existen síntomas o factores desfavorables como Gleason ≥ 8 o PSADT ≤ 1 año

tras prostatectomía o intervalo libre de progresión bioquímica ≤ 18 meses tras RT (EAU, 2017).

La supresión androgénica o castración, puede ser quirúrgica mediante orquiectomía bilateral, o farmacológica mediante agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (goserelina, leuprorelina o triptorelina), antagonistas de LHRH (degarelix) o bloqueo androgénico completo (BAC) en el que se asocia al agonista de LHRH un antiandrogénico de primera generación (bicalutamida o flutamida o acetato de ciproterona). Tanto la quirúrgica como la farmacológica, presentan alta eficacia en el control de la enfermedad, con respuestas en un 80% de los casos; sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de progresión de 18-24 meses (GENESIS-SEFH, 2017). En la mayoría de los pacientes, dicho bloqueo consigue la disminución de los niveles de PSA, el alivio de los síntomas y la regresión del tumor.

En la actualidad las opciones de tratamiento en **Cáncer de próstata Hormono Sensible metastásico (CPHSm)** van más allá de la TPA sola. Dos estudios, STAMPEDE (brazo C) y CHARTED, proporcionan evidencia de un aumento en supervivencia con la combinación de un ciclo corto de quimioterapia con docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm en comparación con el tratamiento con TPA solo. Docetaxel ha sido aprobado recientemente en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes con CPHSm (EMA). Además, los estudios STAMPEDE (brazo G) y LATITUDE mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TPA fue efectiva para prolongar la supervivencia global frente a la monoterapia con TPA en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo. Más recientemente apalutamida y enzalutamida han sido autorizados en Europa en combinación con TPA en base a los resultados de los estudios TITAN (EPAR, Erleada®) y ARCHES (EPAR, Xtandi®). Aunque la mayoría de los pacientes con CPHSm tienen una respuesta inicial al tratamiento con TPA, la mayoría de los hombres progresan a Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) en una mediana de aproximadamente un año. La progresión bioquímica (tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos por una semana, con 2 incrementos del 50% sobre el nadir y PSA > 2 ng/ml) o radiológica, a pesar de

tener niveles de testosterona de castración (< 50 ng/dl o 1,7 nmol/l) indican que es un CPRC.

En el caso de no evidenciarse metástasis a distancia (tras la realización de una TAC o RM y gammagrafía ósea) sería **CPRC no metastásico (CPRCnm)** (AECC, 2019 y Dai, 2017). Se estima que el CPRCnm representa un 3-5% de todos los casos de CP y un 60% de los CPRCnm son de alto riesgo (SEOM, 2020). El desarrollo de metástasis se ha relacionado con los niveles basales de PSA y con el PSADT (Smith, 2013). Así, los pacientes con CPRCnm con PSADT ≤ 10 meses tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis (Smith, 2011) y aproximadamente el 30% desarrollarán metástasis óseas en 2 años (Tombal, 2012). La supervivencia libre de metástasis (SLM) se ha propuesto como un marcador subrogado de la supervivencia global (SG) en pacientes con CP localizado (Xie, 2017) y en pacientes con CPRCnm (Mori, 2018). Al no disponer hasta el momento de tratamientos aprobados específicamente para retrasar la progresión a enfermedad metastásica, las opciones terapéuticas en los pacientes con CPRCnm de alto riesgo han sido limitadas, por lo que la estrategia utilizada en la práctica clínica era el uso continuado de TPA con una segunda línea de terapia hormonal. En la actualidad, hay tres fármacos con mecanismo de acción similar, inhibición del receptor androgénico, con indicación aprobada en el tratamiento de pacientes con CPRCnm de alto riesgo: enzalutamida, apalutamida y darolutamida.

El tratamiento actual del **cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm)** incluye medicamentos que interfieren con la estimulación androgénica del crecimiento de este cáncer (abiraterona, enzalutamida), inmunoterapia y quimioterapia con taxanos (docetaxel y cabazitaxel). En el caso de que los pacientes presenten metástasis óseas osteoblásticas multifocales, se administrarán tratamientos sistémicos o radioterapia externa y, si son incontrolables, los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea pueden ofrecer beneficio paliativo significativo, como el dicloruro de radio 223 (²²³Ra) estudio ALSYMPCA.

La supervivencia de los pacientes en estas condiciones es de unos 24-48 meses después de aparecer resistencia a la castración, ya sea enfermedad metastásica o no.

Finalmente, la decisión terapéutica está condicionada por el ECOG, la presencia o ausencia de síntomas, por el PSADT y por la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales versus solo enfermedad ósea (*González Billalabeitia et al, 2015*)).

Además del tratamiento anteriormente mencionado, y dado que la afectación ósea se observa en más del 80% de los pacientes con metástasis, se están empleando otros fármacos dirigidos al hueso como es el ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico es un bifosfonato que inhibe la acción de los osteoclastos impidiendo la resorción ósea, siendo el único bifosfonato que ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes con CPRC, y denosumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido, frente a una proteína clave en la progresión de las metástasis óseas, se administra vía subcutánea una vez al mes y tiene un efecto en la prevención de eventos esqueléticos (fracturas patológicas, radioterapia o cirugía sobre el hueso).

4. Fármacos para Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm).

Indicaciones según ficha técnica:

Docetaxel.

Está indicado en hombres adultos para el tratamiento de CPHSm en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona.

Apalutamida.

Está indicado en hombres adultos para el tratamiento de CPHSm en combinación con TPA.

Abiraterona.

Está indicado en hombres adultos para el tratamiento de CPHSm de **nuevo diagnóstico de alto riesgo** en combinación con TPA, con prednisona o prednisolona.

Enzalutamida.

Está indicado en hombres adultos para el tratamiento de CPHSm en combinación con TPA.

Posicionamiento del GTMO (según IPTs):

- Se ha financiado **apalutamida** para hombres adultos con CPHSm que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con **docetaxel**.
- Se ha financiado **abiraterona** en el tratamiento del CPHSm **de nuevo diagnóstico de alto riesgo** en combinación con TPA en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con docetaxel. La consideración de alto riesgo supone que el paciente presente al menos dos de las siguientes tres características: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas y al menos una metástasis visceral.
- Se ha financiado **enzalutamida** para el tratamiento del CPHSm en combinación con TPA en hombres adultos

En aquellos pacientes candidatos a recibir tanto apalutamida como abiraterona o enzalutamida, la elección se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

La valoración de la susceptibilidad o no para recibir docetaxel exige una evaluación clínica del paciente, que debe ser realizada por el oncólogo médico, o contar con su participación en un entorno multidisciplinar. En cualquier caso, esta valoración debe quedar reflejada en un informe de oncología.

A título orientativo, las características clínicas fundamentales para que un paciente **no sea susceptible de recibir docetaxel** serían:

- Edad mayor de 75 años, por la menor eliminación y la mayor probabilidad de reacciones adversas.
- Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica.
- Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ o insuficiencia hepática grave.
- PS ECOG 2 o mayor.
- Presencia de comorbilidades que desaconsejen el uso de docetaxel, tales como problemas de coagulación, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/ mm^3 enfermedad cardíaca activa en los últimos 6 meses (angina, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca sintomática), y neuropatía periférica de grado ≥ 2 .

En la elección del tratamiento se debe tener en cuenta que el máximo beneficio con docetaxel se obtiene en pacientes con enfermedad de alto volumen (definido como la presencia de metástasis viscerales o ≥ 4 lesiones óseas con ≥ 1 más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis), y que abiraterona, apalutamida y enzalutamida, **no deben utilizarse de forma secuencial** tras presentar progresión a uno de ellos.

NOTA: *Los estudios específicos de docetaxel y abiraterona en esta indicación excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular activa en los 6 meses previos, por lo que desconocemos la seguridad de ambos fármacos en ese contexto. Respecto a los resultados de seguridad cardiovascular en ambos estudios, dicho perfil se mostró desfavorable para abiraterona en comparación con placebo, mientras que no ocurrió lo mismo para docetaxel. Por consiguiente, abiraterona no sería una alternativa adecuada en pacientes en que no se quiera usar docetaxel por enfermedad cardiovascular.*

5. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.

Indicaciones según ficha técnica:

Darolutamida.

Está indicado en hombres adultos con CPRCnm con **alto riesgo** de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

Apalutamida.

Está indicado en hombres adultos con CPRCnm con **alto riesgo** de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

Enzalutamida.

Está indicado en hombres adultos con CPRCnm con **alto riesgo** de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

Con los tres fármacos se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios clínicos en la utilización de los tres medicamentos citados.

Posicionamiento del GTMO (según IPTs):

- Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses)
- Niveles de PSA ≥ 2 ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl o 1,7 nmol/l durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquectomía bilateral
- Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico recomendable por PET-TAC colina, y sobre todo por el PSMA PET/TC.
- Buen estado funcional (ECOG 0-1)
- Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles
- Análisis de las comorbilidades del paciente
- Consideración de la medicación concomitante

- Enzalutamida, apalutamida y darolutamida **no deben utilizarse de forma secuencial** tras presentar progresión a uno de ellos.
- La elección entre apalutamida, darolutamida y enzalutamida se deberá basar fundamentalmente en **criterios de eficiencia**.

6. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm) – prequimioterapia.

Indicaciones según ficha técnica:

Enzalutamida.

Está indicado para el tratamiento de hombres adultos con CPRCm que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TPA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.

Posicionamiento del GTMO:

1. CPRCm tras TPA.
2. ECOG 0-2.
3. Ausencia de síntomas o síntomas leves en relación con la enfermedad neoplásica.
4. Ausencia de:
 - Metástasis cerebrales
 - Antecedentes de crisis epiléptica o de enfermedad que pudiera predisponer a crisis epilépticas.
 - Cardiopatía isquémica inestable
 - HTA mal controlada
 - Insuficiencia cardiaca (NYHA clase III-IV)
 - Hepatopatía grave (Child-Pugh Clase C)

Abiraterona.

Está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TPA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.

Posicionamiento del GTMO:

1. CPRCm tras TPA
2. Afectación metastásica ósea y/o ganglionar.
3. Ausencia de metástasis viscerales.
4. Dolor relacionado con la neoplasia: leve o ausencia del mismo y sin necesidad de fármacos opiáceos mayores.
5. ECOG 0-2.
6. Ausencia de:
 - HTA mal controlada
 - Insuficiencia cardíaca (NYHA clase III-IV)
 - Insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase C)
7. No tratamiento previo con ketoconazol.

7. Fármacos para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm) – postquimioterapia.

Indicaciones según ficha técnica:

Enzalutamida.

Está indicada para el tratamiento de hombres adultos con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con **docetaxel**.

Posicionamiento del GTMO:

1. Pacientes que hayan presentado progresión (radiológica o PSA) tras tratamiento o durante un tratamiento con docetaxel.
2. Situación de progresión de la neoplasia tras tratamiento de deprivación de andrógenos.
3. ECOG 0-2.
4. No necesario tratamiento concomitante con corticoides.
5. Ausencia de:
 - Metástasis cerebrales
 - Antecedentes de crisis epiléptica o de enfermedad que pudiera predisponer a las crisis epilépticas.
 - HTA mal controlada
 - Insuficiencia cardiaca (NYHA clase III-IV)
 - Cardiopatía isquémica inestable
 - Hepatopatía grave (Child-Pugh Clase C)

Abiraterona.

Está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

Posicionamiento del GTMO:

1. Pacientes que hayan presentado progresión (radiológica o PSA) tras tratamiento o durante un tratamiento con docetaxel.
2. ECOG 0-2.
3. Función hepática normal (enzimas hepáticas < 2.5xLSN – si M1 hepáticas <5xLSN).
4. Ausencia de disfunción adrenal.
5. No tratamiento previo con ketoconazol.

Cabazitaxel:

Está indicado, en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con CPRCm, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

Posicionamiento del GTMO:

1. Pacientes que hayan progresado a docetaxel tras, al menos, 2 ciclos de tratamiento.
2. ECOG 0-1.
3. RT en <40% médula ósea.
4. Neuropatía periférica por docetaxel grado ≤ 1 .

8. CPRCm postquimioterapia con metástasis óseas sintomáticas

Dicloruro de Radio 223 (²²³Ra)

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, **con metástasis óseas sintomáticas** y sin metástasis viscerales conocidas.

Actualmente Dicloruro de Radio 223 se incluye en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, restringiendo su uso de forma que NO se utilice concomitantemente junto con otras alternativas terapéuticas (quimioterapia, abiraterona/enzalutamida).

Recomendación GTMO:

Pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, ni enfermedad ganglionar, en progresión a quimioterapia o en los que la quimioterapia no esté clínicamente indicada.

9. Tratamiento secuencial frente al receptor androgénico.

Según los IPT publicados, abiraterona, enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos en cualquier línea. Por lo tanto, tras la progresión a uno de estos cuatro fármacos, las opciones serán docetaxel o cabazitaxel, según corresponda. La posible secuenciación de abiraterona con enzalutamida, apalutamida o darolutamida, se evaluará de forma individualizada por un comité multidisciplinar en caso de ausencia de otras opciones, con reevaluación precoz.

10. Tratamientos pendientes de financiación.

A fecha de elaboración de este documento (18 de febrero de 2022) los siguientes fármacos/indicaciones se encontraban aprobados por la EMA pero pendientes de financiación. Por lo tanto, no se incluyen en las recomendaciones. Los tratamientos e indicaciones que reciban la autorización de financiación con posterioridad a la publicación del presente documento se podrán utilizar según las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico hasta que se produzca la actualización del presente documento de consenso.

Fármaco	Indicación aprobada por la EMA pendiente de financiación
Olaparib	Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal .

11. Marco Legal

- *Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT/REG/2.2/022014). Aprobado: Febrero de 2014.*
- *Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.*
- *Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.*
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

12. Referencias Bibliográficas

- Arocas Casañ V, de la Rubia Nieto MA. Abiraterona / Cabacitaxel tras Docetaxel. Tratamiento de cáncer de próstata metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Abril 2015. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
- Arrabal Martín M. et al. Protocolo de actuación en Pacientes con Cáncer de Próstata resistente a la castración. Asociación Española de Urología. (AEU) 2014 Edition. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/ProtocoloCPRC.pdf>.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de próstata. [Internet]. [citado 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata>
- Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 2018;20(2):201-11.
- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012;110(11b):E701-6.
- Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(9).
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA HM. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-102.
- EAU Guideline 2017: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3
- European Public Assessment Report (EPAR) de Taxotere® (docetaxel). Procedimiento: EMEA/H/C/WS1550. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Acceso abril 2020].
- García de Paredes Esteban JC, Emilio Alegre del Rey EJ, Asensi Díez R. Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH. Farm Hosp 2017. Jul 1; 41(4): 550-558.
- González Billalabeitia E.; Martínez Lázaro R. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) (PT/V1/02032015). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de Dicloruro de radio Ra 223 (²²³Ra) (XOFIGO®).

2 de Marzo de 2015 Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-radio-223-xofigo.pdf> [Consultado: 22 de Abril de 2015].

- *González Billalabeitia E; Carlos Chillerón, MA; Elvira Navarro Pino; de la Rubia Nieto MA. Dicloruro de radio Ra 223 (²²³Ra). Tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Abril, 2015.*
- *Informe GENESIS-SEFH. Enzalutamida en cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo. Fecha redacción junio 2019. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/> . (Último acceso: abril 2020)*
- *José Carlos Titos Arcos, Enrique González Billalabeitia, Bernardino Miñana, Josefa León Villar. Enzalutamida en cáncer de próstata metastásico en progresión tras docetaxel. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Fecha 14 de Abril de 2015.*
- *Ma del Mar Sánchez Catalicio, José Carlos Titos Arcos, Bernardino Miñana López, Josefa León Villar. Enzalutamida. Cáncer de próstata metastático prequimioterapia. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Fecha Abril 2015.*
- *Marcos Torres Roca. Acetato de abiraterona prequimioterapia. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Abril, 2015.*
- *Mori A, Hashimoto K, Korok Y, Bin-Chia Wu D, Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. Curr Med Res Opin. 2019;35(10):1745-1750.*
- *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2021.*
- *Parker C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Heidenreich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl_5):v69-77.*
- *SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. [internet]. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. 2019. [Consulta: 18/11/2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmcaner/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>.*

- Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-85.
- Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800-6.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf (Consultado: marzo 2020).
- Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x251-8
- Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097-104.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. IPT, 05/2021. V2 Fecha de publicación: 11 de octubre de 2021. (Consultado: 1 de diciembre de 2021).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico IPT, 4/2021. V1 Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021. (Consultado: 29 de octubre de 2021).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (223Ra) (Xofigo®). Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015. (Consultado: 29 de octubre de 2021).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de darolutamida (Nubeqa®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico IPT, 01/2021. V2 Fecha de publicación: 11 de octubre de 2021. (Consultado: 1 de diciembre de 2021).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de abiraterona (Zytiga®) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico. IPT, 8/2020. V1 Fecha de publicación: 4 de mayo de 2020. (Consultado: 29 de octubre de 2021).

- *Informe de posicionamiento terapéutico de Enzalutamida (Xtandi®).IPT-ENZALUTAMIDA/V1/30072015. Fecha de publicación: 30 de julio de 2015. (Consultado: 1 de diciembre de 2021).*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Enzalutamida (Xtandi®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. IPT, 31/2021. V2 Fecha de publicación: 11 de octubre de 2021. (Consultado: 1 de diciembre de 2021).*

13. Anexos

Tabla 1. INDICACIONES FINANCIADAS				
MEDICAMENTO	CPHSm	CPRCnm	CPRCm pre-QT	CPRCm post-QT
Abiraterona	Pacientes de alto riesgo que no toleren o no sean susceptibles de recibir docetaxel		Si	Si
Apalutamida	Pacientes que no toleren o no sean susceptibles de recibir docetaxel	Pacientes de alto riesgo		
Darolutamida		Pacientes de alto riesgo		
Enzalutamida	Pacientes que no toleren o no sean susceptibles de recibir docetaxel	Pacientes de alto riesgo	Si	Si
Cabazitaxel				Si
Docetaxel	Si			
²³Ra			Con metástasis óseas pero sin metástasis viscerales	Con metástasis óseas pero sin metástasis viscerales

Figura 1. Tratamientos incluidos en el documento de consenso.

M0	HORMONOSENSIBLE		RESISTENTE A CASTRACIÓN		
			CPRCnm de alto riesgo		
			Apalutamida		
			Darolutamida		
		Enzalutamida			

M1	CPHSm		CPRCm		
	Bajo riesgo	Alto riesgo	L1	L2	L3
	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Cabazitaxel
	Enzalutamida	Enzalutamida	Enzalutamida		Enzalutamida
	Apalutamida	Abiraterona	Abiraterona		Abiraterona
		Apalutamida			Radio 223