



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad



# **Documento de Consenso sobre el Uso de Nuevos Fármacos en el Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico (CPRCm)**

**Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos**

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Sanidad – Región de Murcia  
11 de Diciembre de 2015

**Código: CRFT/DOC/CPRCm/1.2/122015**

## Índice

---

<b>1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS (CPRCm)</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS (GTMO) .....	6
3.2. CÁNCER DE PRÓSTATA .....	8
<b>4. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO</b> .....	<b>14</b>
4.1. CABAZITAXEL (JEVANA®) .....	14
4.2. DICLORURO DE RADIO 223 ( <sup>223</sup> RA) (XOFIGO®) .....	15
4.3. ENZALUTAMIDA (XTANDI®) .....	16
4.4. ACETATO DE ABIRATERONA (ZYTIGA®) .....	18
<b>5. MARCO LEGAL</b> .....	<b>20</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>23</b>

## **1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos - CPRCm**

---

### **Presidenta de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

**Dña. M<sup>a</sup> Teresa Martínez Ros**

Directora General de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

### **Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

**Dña. Mercedes Martínez-Novillo González**

Directora General de la Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

**D. Casimiro Jiménez Guillén**

Jefe del Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

### **Coordinadoras del Grupo de Trabajo**

---

**Dña. M<sup>a</sup> Ángeles Carlos Chillerón**

Farmacéutica. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIEMPS). Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

**Dña. Elvira Navarro Pino**

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIEMPS). Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

### **Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)**

---

**D. José Luí́s Alonso Romero**

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clí́nico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

**Dña. Ana Aranda Garća**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

**D. Francisco de Aśs Ayala de la Péna**

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

**D. Enrique Gonźlez Billalabeitia**

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncohematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Región de Murcia.

**Dña. Josefa León Villar**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Región de Murcia.

**D. Pedro Ángel López González**

Médico Especialista en Urología. Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (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 Sanidad. Región de Murcia.

**D. Bernardino Miñana López**

Médico Especialista en Urología. Jefe del Servicio de Urología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Región de Murcia.

**Dña. M<sup>a</sup> Carmen Mira Sirvent**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Región de Murcia.

**D. Silverio Ros Martínez**

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

**Dña. Ana M<sup>a</sup> Tortorella Etchichury**

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Región de Murcia.

**D. Marcos Torres Roca**

Médico Especialista en Urología. Servicio de Urología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Región de Murcia.

**Dña. María Amelia de la Rubia Nieto**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

## 2. Abreviaturas

---

**CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, en inglés)

**CIEMPS:** Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios

**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

**GFT:** Guía Farmaco-Terapéutica

**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

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

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

**IC:** Intervalo de confianza

**IPT:** Informe de Posicionamiento Terapéutico

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

**RT:** Radioterapia

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SMS:** Servicio Murciano de Salud

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**TDRA:** Terapia Dirigida frente al Receptor Androgénico

**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 Servicio Murciano de Salud, 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 resistente a la castración metastático 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; Hospital General Universitario Santa Lucía; Hospital General Universitario Morales Meseguer y Hospital General Universitario Reina Sofía; así como técnicos de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano de la Consejería de Sanidad 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 resistente a la castración metastático (CPRCm)**.

Está previsto que la actualización de este documento se realice cada año, con la excepción de la aparición de conocimientos científicos relevantes que obliguen a realizarla previamente a esa fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos concretos en los que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

## 3.2. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el cáncer más comúnmente diagnosticado en los varones españoles según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, *IARC*, 2014), de la Organización Mundial de la Salud, estimándose que en el año 2015 se producirán, aproximadamente, unos 29.602 casos nuevos de cáncer de próstata (lo que supondrá un 21,8% de los cánceres diagnosticados en varones en España). Estos datos son coincidentes con el Registro Español de Cáncer de Próstata llevado a cabo en 2010 (Cózar JM *et al*, 2012). De éstos, se estima que aproximadamente unos 5.743 pacientes morirán en 2015 por esta causa, lo que supone el 8,6% de todas las defunciones previstas por cáncer en varones en el año 2015.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que sólo en torno a un 4-5% de los pacientes se presenten en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A éstos hay que añadir un 20-30% de pacientes que, tras un diagnóstico de enfermedad localizada, recaerán de forma sistémica (González Billalabeitia E *et al.*, 2015; Cózar JM *et al*, 2012).

Entre los principales factores de riesgo en la aparición del cáncer de próstata se encuentra la edad, ya que casi dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años; apareciendo más frecuentemente en hombres de raza negra, teniendo, además, una mayor probabilidad de ser diagnosticado en etapas avanzadas y de morir por esta causa con una probabilidad doble, en comparación con los hombres de raza blanca. Tan sólo un 5-10% de los cánceres de próstata tienen un componente hereditario y en estudios recientes se ha sugerido que el consumo elevado de grasas animales puede aumentar el riesgo de padecer esta enfermedad.

La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas: 70% de la región periférica; 20% de la zona transicional y 10% de la central.

Los métodos para el diagnóstico del cáncer de próstata son el tacto rectal y la determinación de los niveles en sangre de PSA (cantidad de proteína que segrega el tumor o antígeno específico prostático), aunque esta prueba de laboratorio no es específica de la enfermedad, pudiendo estar aumentada en una infección o una inflamación de la próstata. En caso de sospecha de



enfermedad, estaría indicada una biopsia prostática, que permitirá confirmar el diagnóstico de cáncer (González Billalabeitia E *et al.*, 2015).

### Tratamiento del cáncer de próstata

Antes de elegir la mejor opción terapéutica, es primordial tener evaluada correctamente la extensión de la enfermedad, y para ello existen unos factores predictivos importantes a tener en cuenta, para preveer la evolución de la enfermedad. Estos factores son: el estadio tumoral; el nivel de PSA en sangre; el volumen tumoral (número de biopsias positivas y porcentaje del material obtenido en la biopsia que está afectado por el tumor) y el grado de agresividad del tumor, referido como puntuación o escala de Gleason.

#### **I. Estadio tumoral**

Para establecer el estadio tumoral hay que tener en cuenta la clasificación TNM (*Tablas 1 y 2*).

<b>Tabla 1. Estadio Tumoral</b>	
<b>ENFERMEDAD LOCALIZADA</b>	<p><b>T1a:</b> Hallazgo incidental (pieza de RTU o adenectomía que afecta a <math>\leq</math> 5% del tejido)</p> <p><b>T1b:</b> Hallazgo incidental (pieza de RTU o adenectomía que afecta a <math>&gt;</math>5% del tejido)</p> <p><b>T1c:</b> Tumor identificado tras biopsia realizada por evaluación de las cifras de PSA</p> <p><b>T2:</b> Tumor confinado a la próstata</p> <p><b>T2a:</b> Afectación de <math>&lt;</math> 50% de un lóbulo</p> <p><b>T2b:</b> Afectación de <math>&gt;</math> 50% de un lóbulo</p> <p><b>T2c:</b> Afectación de ambos lóbulos (afecta ambos lóbulos prostáticos)</p>
<b>ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA</b>	<p><b>T3:</b> Afectación extraprostática</p> <p><b>T3a:</b> Afectación extracapsular (incluye la afectación microscópica del cuello vesical)</p> <p><b>T3b:</b> Afectación de las vesículas seminales</p> <p><b>T4:</b> Afectación de estructuras adyacentes: esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica</p>
<b>ENFERMEDAD METASTÁSICA</b>	<p><b>M1a:</b> Metástasis en ganglios linfáticos no regionales</p> <p><b>M1b:</b> Metástasis óseas, a distancia en ganglios linfáticos no regionales, el tumor ha producido metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón)</p> <p><b>M1c:</b> Otras</p>

Fuente: Modificado de *International Union Against Cancer.7th ed. 2009*

<b>Tabla 2. Estadio tumoral</b>	
<b>I</b>	<b>T1aNOMO:</b> El tumor está limitado únicamente a la próstata. No puede palparse durante un tacto rectal y no es visible mediante un examen por imagen. Suele encontrarse de manera accidental durante una cirugía programada por otras razones, como la hiperplasia prostática benigna. La puntuación de Gleason es baja.
<b>II</b>	<b>T1bT1cT2NOMO:</b> El tumor está más avanzado que en el estadio I, pero aún no se ha extendido más allá de la próstata. La puntuación de Gleason puede variar en un amplio rango de 2-10.
<b>III</b>	<b>T3NOMO:</b> El tumor se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hacia los tejidos vecinos. Puede afectar a las vesículas seminales. La puntuación de Gleason puede variar en un amplio rango de 2-10.
<b>IV</b>	<b>T4NOMO o bien cualquier T N1 (afectación ganglios regionales) o M1 (metástasis a distancia):</b> El tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos y lejanos a la próstata, a otras partes del cuerpo como la vejiga, el recto, los huesos o los pulmones. El cáncer de próstata tiene alta afinidad por los huesos. La puntuación de Gleason puede variar en un amplio rango de 2-10.

## II. Niveles de PSA en sangre

El nivel de PSA en sangre en el momento del diagnóstico proporciona información importante sobre la probabilidad de que el tumor esté limitado a la próstata (*Tabla 3*).

<b>Tabla 3. Nivel de PSA en sangre</b>	<b>Probabilidad de enfermedad localizada</b>
< 10 ng/ml	70-80%
10-50 ng/ml	50%
> 50 ng/ml	25%

## III. Puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason es el sistema de estadificación más utilizado en el cáncer de próstata, ya que proporciona el grado histológico del tumor. La puntuación empleada varía de 2 a 10 y describe la posibilidad de que el tumor se disemine o extienda. Cuanto más baja sea la puntuación, menor será la probabilidad de diseminación del tumor.

## IV. Grupos pronóstico definidos

Finalmente, utilizando las cifras de PSA, la puntuación de Gleason y el estadio T, se puede predecir la probabilidad de que el paciente esté libre de

enfermedad tras el tratamiento local, de manera que pueda incluirse dentro de tres grupos pronósticos definidos (Tabla 4):

<b>Tabla 4. Grupos pronóstico definidos</b>	
<b>Riesgo bajo</b>	PSA <10 ng/ml, Gleason ≤ 6 y T1c o T2a. >85% pacientes libres de enfermedad a los 5 años del tratamiento con cirugía o RT.
<b>Riesgo intermedio:</b>	PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 o T2b. 50-70% pacientes libres de enfermedad a los 5 años con cirugía o RT.
<b>Riesgo alto</b>	PSA >20 ng/ml o Gleason ≥ 8 o T2c. 33% pacientes permanecerán libres de enfermedad tras el tratamiento local.

Fuente: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015

Debido a la existencia de estos factores, existe controversia con respecto al tratamiento más adecuado para cada etapa (cirugía; radioterapia; terapia hormonal o vigilancia activa). El enfoque terapéutico, en este sentido, dependerá del estadio, pero también de las condiciones de salud del paciente, de su edad, de la escala de Gleason y de los niveles de PSA en sangre, sin dejar de tener en cuenta los efectos adversos de los fármacos utilizados en el tratamiento y las preferencias personales de cada individuo.

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con cáncer de próstata se presentan, en el momento del diagnóstico, en fase avanzada. Por otro lado, los pacientes que en una fase inicial presentan tumores localizados, pueden presentar recurrencia o recaída de su enfermedad, tratándose entonces también de una enfermedad avanzada.

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado incluye inicialmente la terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia, que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo, con una mediana de 18-24 meses, progresando la enfermedad, en la mayoría de los pacientes, a una situación denominada de "resistencia a la castración".

La definición de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) es: paciente resistente a la castración tras terapia de deprivación androgénica que

no necesariamente tiene que haber sido sometido a las denominadas maniobras de manipulación hormonal secundarias.

La Guía sobre el Cáncer de Próstata de la Asociación Europea de Urología (EUA, 2015) define esta condición como la que se presenta en un paciente con:

- Testosterona en niveles de castración (<50ng/dl ó 1.7nmol/l), además de:
  - Progresión bioquímica: 3 elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos por una semana, con 2 elevaciones superiores al 50% sobre el *nadir* y un PSA>2ng/ml, o
  - Progresión radiológica: aparición de 2 ó más lesiones óseas o incremento de las lesiones de tejidos blandos (RECIST).

El tratamiento actual del cáncer de próstata resistente a la castración metastático (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 Ra223* (<sup>223</sup>Ra).

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

Finalmente, la decisión terapéutica está condicionada por la presencia o ausencia de síntomas, por el tiempo de doblaje del PSA 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 emplean otros fármacos dirigidos al hueso como es el *ácido zoledrónico*, que 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 por vía subcutánea una vez al mes y tiene un efecto en la prevención de eventos esqueléticos (fracturas patológicas, radioterapia o cirugía sobre el hueso y compresión medular) asociados a las metástasis óseas de diferentes tumores sólidos entre los que se encuentra el de próstata.

## 4. Fármacos de Alto Índice de Impacto

---

### 4.1. Cabazitaxel (Jevtana®)

#### Indicación según ficha técnica:

Jevtana® está indicado, en combinación con prednisona o prednisolona:

- Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

#### **Recomendación del GTMO:**

■ **Clasificación:** Categoría **D1:** *Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas (deben cumplirse todas):*

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  $\leq 1$ .

■ *El paciente debe haber sido valorado previamente por un Comité Multidisciplinar del hospital, formado por, al menos, médicos especialistas en Oncología Médica y en Urología.*

## 4.2. Dicloruro de Radio 223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) (Xofigo<sup>®</sup>)

### Indicaciones según ficha técnica:

Xofigo<sup>®</sup> está indicado para:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.
- Actualmente Xofigo<sup>®</sup> se incluye en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS), restringiendo su uso de forma que NO se utilice concomitantemente junto con otras alternativas terapéuticas (quimioterapia, abiraterona/enzalutamida).

### **Recomendación del GTMO:**

■ Clasificación: Categoría: **D1:** *Inclusión en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) con recomendaciones específicas:*

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

## 4.3. Enzalutamida (Xtandi®)

### Indicación según ficha técnica:

Xtandi® está indicado para:

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastático resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastático resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

### 4.3.1. Enzalutamida - prequimioterapia

#### **Recomendación del GTMO:**

■ **Clasificación:** Categoría **D1**: *Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas:*

1. CPRCm tras terapia de deprivación androgénica.
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 cardíaca (NYHA clase III-IV)
  - Hepatopatía grave (Child-Pugh Clase C)

■ *El paciente debe haber sido valorado previamente por un Comité Multidisciplinar del hospital, formado por, al menos, médicos especialistas en Oncología Médica y en Urología.*



### 4.3.2. Enzalutamida - postquimioterapia

#### **Recomendación del GTMO:**

■ **Clasificación:** Categoría **D1**: *Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas:*

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)
- *El paciente debe haber sido valorado previamente por un Grupo Inter-Servicios del hospital, formado por, al menos, médicos especialistas en Oncología Médica y en Urología.*

## 4.4. Acetato de abiraterona (Zytiga®)

### Indicación según ficha técnica:

Zytiga® está indicado con prednisona o prednisolona para:

- Tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.

- Tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

### 4.4.1. Acetato de abiraterona - prequimioterapia

#### **Recomendación del GTMO:**

■ **Clasificación:** Categoría **D1**: *Inclusión en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) con recomendaciones específicas (deben cumplirse todas):*

1. CPRCm tras terapia de deprivación androgénica.
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.

■ *El paciente debe haber sido valorado previamente por un Comité Multidisciplinar del hospital, formado por, al menos, médicos especialistas en Oncología Médica y en Urología.*

#### 4.4.2. Acetato de abiraterona - postquimioterapia

##### **Recomendación del GTMO:**

■ **Clasificación:** Categoría **D1:** *Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas (deben cumplirse todas):*

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.

■ *El paciente debe haber sido valorado previamente por un Comité Multidisciplinar del hospital, formado por, al menos, médicos especialistas en Oncología Médica y en Urología.*

## **5. 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.

## 6. Referencias Bibliográficas

---

- Arocas Casañ V, de la Rubia Nieto MA. Abiraterona+Cabacitaxel tras Docetaxel. Tratamiento de cáncer de próstata metastático. 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](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>.
- Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M *et al.* Castration Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. American Urological Association (AUA) Guideline. April 2014. Disponible en: [www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf](http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf).
- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec; 110 (11 Pt B):E701-6.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al*, eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.)
- Ficha técnica de Jevtana®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Consultado: 25 de febrero de 2015].
- Ficha técnica de Xofigo®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Consultado: 25 de febrero de 2015].
- Ficha técnica de Xtandi®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Consultado: 25 de febrero de 2015].
- Ficha técnica de Zytiga®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Consultado: 25 de febrero de 2015].

- 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 ( $^{223}\text{Ra}$ ) (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 ( $^{223}\text{Ra}$ ). 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.
- International Agency for Cancer Research (IACR). Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012.
- 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.
- N. Mottet *et al.* Guidelines of European Association of Urology (EAU), on Prostate cancer. 2015. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version I.2015.
- S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton, A.G. Fritz, F.L. Greene, A. Trotti editores. AJCC cancer staging manual (7.ª) Springer, Chicago (2010).
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2014. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto#content>

## Anexo 1

<b>Elaborado por:</b>	<b>GTMO</b>	<b>SECUENCIACIÓN DE FÁRMACOS DIRIGIDOS FRENTE AL RECEPTOR ANDROGÉNICO</b>
<b>Fecha:</b>	<b>11/12/2015</b>	
<b>Aprobado por:</b>	<b>CRFT</b>	
<b>Fecha:</b>	<b>11/12/2015</b>	
<b>Código:</b>		<b>CRFT/DOC/CPRCm/1.2/122015/A1</b>

Se considerará, fuera de protocolo asistencial y de forma individualizada, la indicación de los fármacos dirigidos frente al receptor androgénico (**enzalutamida** o **abiraterona**), para aquellos pacientes con respuesta a la terapia dirigida frente al receptor androgénico (TDRA) previa y que haya durado, al menos, 6 meses y/o en aquellos para los que no se disponga de otras opciones terapéuticas, siempre valorado por un comité multidisciplinar.

- Si un paciente no dispone de otro tratamiento apropiado que haya demostrado su eficacia en este escenario post-TDRA en esa fase de la enfermedad (p.e: pacientes oligosintomáticos con enfermedad ósea en progresión, afectación visceral no candidatos a quimioterapia), debería llevarse a cabo un intento de tratamiento con evaluación precoz (al mes).
- Si al mes no hay respuesta clínica y reducción del PSA > 30%, se discontinuará el tratamiento.
- Si al mes hay respuesta clínica, se mantendrá el tratamiento, independientemente del PSA mientras persista dicha respuesta.
- Si al mes hay respuesta del PSA y estabilidad clínica, se mantendrá el tratamiento hasta la progresión del PSA (elevación > 50%) y/o progresión clínico-radiológica.
- Todos los pacientes tratados en la CCAA de la Región de Murcia deberán incluirse en un **registro** que permita acumular la suficiente evidencia clínica para adoptar estas recomendaciones de forma precoz. Se prevé que dicho registro esté elaborado y consensuado por el GTMO-CPRCm en un plazo máximo de 3 meses.

Además, se considera adecuado impulsar, a nivel regional, una estrategia que ayude a generar conocimientos en los clínicos con respecto al tratamiento de pacientes con enzalutamida o abiraterona, a través de la realización de ensayos clínicos ya que, actualmente, los resultados disponibles describen unas tasas de respuesta que no superan el 30% y con una mediana de duración inferior a 3 meses.