

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOREFRACTARIO CON ABIRATERONA

Normativa de Cobertura

Realizada: marzo de 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOREFRACTARIO CON ABIRATERONA

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnica Asesora: Prof. Dra. Lucia Delgado

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2019): *“Tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormonorefractario con Abiraterona. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	5
Criterios de Selección para la Indicación en pacientes tratados previamente con Docetaxel	5
Criterios de Selección para la Indicación en pacientes que no recibieron quimioterapia.....	6
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	7
Requisitos del trámite de autorización.....	7
Ingreso de la solicitud.....	7
Historia Clínica.....	8
Paraclínica necesaria para la autorización	8
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	9
ANEXO 1	10
ANEXO 2	11
BIBLIOGRAFIA	12

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el hombre, con 1445 casos diagnosticados por año.

Se ubica en 2do-3er lugar como causa de muerte por cáncer en el hombre, con una mortalidad similar a la determinada por el cáncer colo rectal y que ronda los 599 casos promedio por año.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma. Los sarcomas primarios y otros tipos de tumores de la próstata son más raros.

En los pacientes con enfermedad avanzada el tratamiento sistémico constituye el pilar del tratamiento. La terapia de deprivación androgénica es un componente fundamental del mismo.

En aquellos pacientes en quienes bajo esta terapia, se evidencia progresión lesional, se considera la hormonorefractariedad (o resistencia a la castración).

Para estos casos se encuentran aprobados los taxanos (Docetaxel, Cabazitaxel) y antiandrógenos como la Enzalutamida y la Abiraterona. Dichos fármacos presentan diferentes vías de administración y perfiles de efectividad-seguridad.

Para el tratamiento sistémico del cáncer de próstata resistente a la castración, el fármaco bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos es la Abiraterona.

El acetato de Abiraterona es una pequeña molécula capaz de inhibir de forma irreversible la enzima CYP17 con la consiguiente inhibición en la síntesis de andrógenos dentro de la célula tumoral, así como en el testículo y en las glándulas suprarrenales. De esta forma reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormonorefractario el tratamiento bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos es el Acetato de Abiraterona.

La cobertura financiera del FNR comprende las siguientes indicaciones:

1. Pacientes con cáncer de próstata metastásico, hormonorefractario, que tuvo progresión luego de quimioterapia con Docetaxel.
2. Pacientes con cáncer de próstata metastásico, hormonorefractario, en progresión sin quimioterapia previa.

Criterios de selección para la Indicación en pacientes tratados previamente con Docetaxel

Criterios de inclusión:

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Adenocarcinoma prostático, metastásico.
- Testosterona sérica en rango de castración (\leq a 50 ng/dl o 2nmol/l).
- Progresión de la enfermedad, definida como 2 aumentos consecutivos en valor de PSA a partir de un valor de referencia, y/o, evidencia radiológica de progresión en hueso o tejidos blandos.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.
- Expectativa de vida de al menos 3 meses.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de confirmación anatomopatológica.
- Haber recibido más de 2 líneas de quimioterapia previas.
- Metástasis encefálicas.
- Alteración de las transaminasas (\geq 2,5 veces el valor de referencia en los que no tienen metástasis hepáticas y \geq 5 veces el valor de referencia en aquellos con metástasis hepáticas).
- Hepatopatía crónica.
- HTA no controlada.
- Insuficiencia pituitaria o suprarrenal conocida.
- Tto previo con Ketoconazol.
- Enfermedad cardiovascular u otra comorbilidad severa.
- Albúmina menor de 3g/dl
- Otra enfermedad neoplásica maligna salvo cáncer de piel no melanoma resecado o melanoma in situ.
- Haber recibido Abiraterona u otro inhibidor CYP17.

Criterios a ser discutidos en forma personalizada:

- Pacientes con un único criterio de exclusión.

Criterios de selección para la indicación en pacientes que no recibieron quimioterapia

Criterios de inclusión

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Adenocarcinoma prostático, metastásico.
- Paciente asintomático o levemente sintomático.
- Testosterona sérica en rango de castración (\leq a 50 ng/dl o 2nmol/l).
- Progresión de la enfermedad, definida como 2 aumentos consecutivos en valor de PSA a partir de un valor de referencia, y/o, evidencia radiológica de progresión en hueso o tejidos blandos.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.
- Expectativa de vida de al menos 3 meses.

Criterios de exclusión

- Ausencia de confirmación anatomopatológica.
- Metástasis viscerales y/o encefálicas.
- Alteración de las transaminasas (\geq 2,5 veces el valor de referencia en los que no tienen metástasis hepáticas y \geq 5 veces el valor de referencia en aquellos con metástasis hepáticas).
- Hepatopatía crónica.
- HTA no controlada.
- Insuficiencia pituitaria o suprarrenal conocida.
- Tto previo con Ketoconazol.
- Enfermedad cardiovascular u otra comorbilidad severa.
- Albúmina menor de 3g/dl
- Otra enfermedad neoplásica maligna salvo cáncer de piel no melanoma resecado o melanoma in situ.
- Haber recibido Abiraterona u otro inhibidor CYP17

Criterios a ser discutidos en forma personalizada

- Pacientes con un único criterio de exclusión.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Presentación: Abiraterona comprimidos de 250 mg

Posología: la dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250mg) en única toma diaria alejado de las comidas. Se le asocia Prednisona 5 mg cada 12 hs.

Los ciclos son de 30 días, y el mismo se indica hasta progresión o intolerancia.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Anatomía Patológica completa que confirme Adenocarcinoma prostático.
- Determinación hormonal que documente la castración química.
- Curva de PSA con inclusión de valor actual.
- Imagenología de TX-Abd-Pelvis.
- Imagenología de cráneo si hay sospecha clínica de secundarismo encefálico.
- Centellograma óseo.
- Ionograma con calcemia.
- Funcional hepático.
- Hemograma.
- Azoemia y creatininemia.
- ECG, ecocardiograma.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on - line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Portal**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

La evaluación de respuesta al tratamiento se realizará cada tres meses, debiéndose adjuntar:

- Curva de PSA con valor actualizado.
- Imagenología correspondiente.
- Informe del oncólogo tratante consignando la respuesta clínica.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento (Criterios Recist, criterios clínicos, valores de PSA de acuerdo con PCWG3-Anexo1),
- Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el **médico oncólogo** tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de esta.

ANEXO 1

Criterios para definir progresión según valor de PSA - Prostate Cancer Working Group 3 (PCW3)

- **Pacientes en quienes no hubo reducción de valor de PSA:** Se define progresión como aumento de PSA $\geq 25\%$ en relación con PSA basal y un valor de PSA > 2 ng/ml.

Debe confirmarse con segundo valor.

- **Pacientes en quienes el PSA había disminuido:** Se define progresión cuando PSA aumenta $\geq 25\%$ en relación con el valor de PSA más bajo (nadir) y es ≥ 2 ng/ml.

Debe confirmarse con segundo valor.

ANEXO 2

Manejo de Hipokalemia en pacientes en tratamiento con Abiraterona.

Grado de Hipokalemia	Conducta terapéutica en relación a Hipokalemia	Mantenimiento
Historia de hipokalemia	<ul style="list-style-type: none"> Ionograma semanal 	Titular dosis para mantener potasemia entre 3,5 mEq/L y 5 mEq/L
Grado 1 (K entre 3,5 mEq/L y 3 mEq/L, asintomático)	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar reposición con potasio vo o iv. Considerar dosificar magnesemia 	Titular dosis para mantener potasemia entre 3,5 mEq/L y 5 mEq/L
Grado 2 (K entre 3,5 mEq/L y 3 mEq/L, sintomático)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Abiraterona hasta que se corrija potasemia. Iniciar reposición con potasio vo o iv. Considerar dosificar magnesemia 	Titular dosis para mantener potasemia entre 3,5 mEq/L y 5 mEq/L
Grado 3 (K entre 3 mEq/L y 2,5 mEq/L)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Abiraterona hasta que se corrija potasemia. Monitorización electrocardiográfica. Iniciar reposición con potasio vo o iv. Considerar dosificar magnesemia 	
Grado 4 (K < 2,5 mEq/L)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Abiraterona hasta que se corrija potasemia. Motorización electrocardiográfica. Iniciar reposición con potasio vo o iv. Considerar dosificar magnesemia 	

BIBLIOGRAFIA

1. Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D. et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine*, may 26, 2011, vol. 364, nº 21, pp: 1995-2005
2. Joice Rocha PhD, Armen G. Aprikian MD, Marie Vanhuysse MD, Fabio L. Cury MD, Jason Hu BSc, et al , Impact of abiraterone acetate with and without prior docetaxel chemotherapy on the survival of patients with metastatic castration- resistant prostate cancer: a population-based study. *CMAJ OPEN*, 2017, 5(1), pp: 265-272
3. Charles J. Ryan, M.D., Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Arturo Molina, M.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Paul de Souza, M.B., et al . Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy, *The New England Journal of Medicine*, December 31, 2012.
4. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. (Version 1.2017).
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Barrios E & Garau M. Epidemiología del cancer en uruguay y el mundo. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2017;4(1):9-47 Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos
6. Charles J Ryan, Matthew R Smith, Karim Fizazi, Fred Saad, Peter F A Mulders, Cora N Sternberg, et al, Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Published online January 16, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
www.thelancet.com/oncology
7. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005. Clinical Study Protocol: COU-AA-301 A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy
8. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated Technology appraisal guidance, Published: 27 April 2016 nice.org.uk/guidance/ta387
9. Howard I. Scher, Michael J. Morris, Walter M. Stadler, Celestia Higano, Ethan Basch, Karim Fizazi, et al , Trial Design and Objectives for Castration-Resistant

Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3, Published Ahead of Print on February 22, 2016, The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702>

10. Zytiga/European Medicines Agency. Disponible en : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga#product-information-section>

11. Howard I. Scher, Susan Halabi, Ian Tannock, Michael Morris, Cora N. Sternberg, Michael A. Carducci, et al, Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 26, NUMBER 7, MARCH 1, 2008

12. Miguel Arrabal Martín, José Luis Artiles Hernández, Mónica de Cabo Ripoll, Venancio Chantada Abal, Ángel Elizalde Amatria, Javier Extramiana Cameno, et al, Protocolo de actuación en Pacientes con Cáncer de Próstata resistente a la castración, Asociación Española de Urología, 2014

13. Chung-Han Lee, MD, PhD; Philip Kantoff, MD; Treatment of Metastatic Prostate Cancer in 2018, Clinical Review & Education, JAMA Oncology Published online December 27, 2018, jamaoncology.com

14. Provincial Health Services. Authority British Columbia Cancer. UGUPABI Protocol. Protocol Summary for Palliative Therapy for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Using Abiraterone and predniSONE. Activated: 1 Nov 2011 Revised: 1 Aug 2018. Canada. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/>