

## Leiðbeiningar um notkun á apalutamid (Erleada)

### Inngangur

Apalutamid hindrar:

- 1) bindingu testósteróns við androgen viðtaka (AV)
- 2) færslu AV til kjarna
- 3) bindingu AV við DNA

Þannig hindrar það virkni testósteróns umfram það sem næst með bælingu á framleiðslu þess í eistum eða með brotnámi eistna og getur þannig tafið framgang blöðruhálskirtils-krabbameins.

Lyfið er skráð í Bandaríkjunum og Evrópu og samþykkt af NICE.

### Ábending

Apalutamid er ætlað:

- til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC) og eru í mikilli hættu á að fá meinvörp.

*Apalutamid, enzalutamid og darolutamid eru lögð að jöfnu á þessari ábendingu og val á lyfi ræðst af meðferðarkostnaði.*

- til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum ásamt hormónahvarfsmeðferð (mHSPC)

*Abirateron, apalutamid, og enzalutamid eru lögð að jöfnu á þessari ábendingu og val á lyfi ræðst af meðferðarkostnaði.*

Áætluð lifun skal vera a.m.k. 3 mánuðir og ECOG færnismat 0-2

### Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess.

### Árangur

SPARTAN: Krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmHRPC).

Alls 1207 þátttakendum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki (NM-CRPC), var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring í samsetningu með andrógenbælandi meðferð (ADT) (hormónahvarfsmeðferð með lyfjum eða fyrri hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð) eða lyfleysu ásamt ADT í fjölsetra, tvíblindri klínískri rannsókn (rannsókn ARN-509-003). Einstaklingar sem tóku þátt voru með PSA (Prostate Specific Antigen) tvöföldunartíma (PSADT)  $\leq 10$  mánuði, taldir vera í yfirvofandi mikilli hættu á að fá meinvörp og á dauða af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli. Allir þátttakendur sem ekki höfðu gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð fengu ADT samfelld meðan á rannsókninni stóð. Niðurstöður PSA voru blindaðar og voru ekki notaðar við ákvörðun um að hætta meðferð. Þátttakendum var slembiraðað í annan hvorn hópinn og áttu þeir að halda meðferð áfram fram að versnun sjúkdóms, skilgreint með blinduðu miðlægu myndgreiningarmati (BICR), þar til ný meðferð var hafin, eiturhrif urðu óásættanlegar eða þátttöku í rannsókninni var hætt. Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur, skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að fyrstu vísbendingar um fjarlæg meinvörp í beinum eða mjúkvef, staðfest með BICR, eða dauðsfalli af hvaða orsök sem er, eftir því hvort varð fyrst. Meðferð með Erleada bætti MFS marktækt. Erleada minnkaði hlutfallslega hættu á fjarlægum meinvörpum eða dauðsfalli um 70% samanborið við lyfleysu (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36;  $p < 0,0001$ ). Miðgildi MFS fyrir Erleada var 41 mánuður og var 16 mánuðir fyrir lyfleysu

TITAN: Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSCP).

TITAN var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 1052 sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum var slembiraðað (1:1) til þess að fá annaðhvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring (N = 525) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 527). Allir sjúklingarnir þurftu að hafa a.m.k. eitt meinvarp í beini samkvæmt teknetín 99m beinaskanni. Sjúklingar voru útilokaðir ef meinvörp voru aðeins í eitlum eða innyflum (t.d. lifur eða lungum). Allir sjúklingarnir í TITAN rannsókninni fengu samhliða hliðstæðu við gónadótrópínleysandi hormón eða höfðu áður farið í brotnám beggja eistna. Um 11% sjúklinganna höfðu áður fengum meðferð með docetaxeli (að hámarki 6 lotur, síðasti skammtur  $\leq 2$  mánuðum fyrir slembiröðun og svörun hélst fyrir slembiröðun). Útilokunarskilyrðin voru meðal annars þekkt meinvörp í heila, fyrri meðferð með öðrum andandrógenum af næstu kynslóð (t.d. enzalutamid), CYP17 hemlum (t.d. abirateron acetat), ónæmismeðferðum (t.d. sipuleucel-T), geislavirkum lyfjum eða öðrum meðferðum við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða saga um flog eða ástand sem getur gert fólk útsett fyrir flogum. Sjúklingum var lagskipt eftir Gleason skori við greiningu, fyrri docetaxel notkun og heimshluta. Sjúklingar með bæði umfangsmikið (high-volume) eða ekki umfangsmikið (low-volume) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru gjaldgengir í rannsóknina. Umfangsmikill sjúkdómur var skilgreindur sem annað hvort innyflameinvörp og a.m.k. 1 beinskemmd eða a.m.k. 4 beinskemmdir, þar sem a.m.k. 1 beinskemmd er ekki í hryggnum eða mjaðmagrind. Sjúkdómur sem er ekki umfangsmikill var skilgreindur sem

sjúkdómur þar sem þær beinskemmd(ir) sem til staðar voru náðu ekki skilgreiningu umfangsmikils sjúkdóms. Helstu mælikvarðarnir á verkunarniðurstöðum í rannsókninni var heildarlifun (OS) og lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Sýnt var fram á tölfraðilega marktækan ávinning hvað varðar OS og rPFS hjá sjúklingum sem var slembiraðað til þess að fá Erleada samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til þess að fá lyfleysu. Uppfærð greining á heildarlifun var gerð við lokagreiningu rannsóknarinnar þar sem 405 dauðsföll komu fram og miðgildi eftirfylgni var 44 mánuðir. Niðurstöður þessarar uppfærðu greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr fyrirframskilgreindu milligreiningunni. Sýnt var fram á ávinning með tilliti til heildarlifunar jafnvel þótt 39% sjúklinga í lyfleysuhópnum skiptu yfir í Erleada, þar sem miðgildi meðferðartíma var 15 mánuðir hjá þeim sem skiptu yfir í Erleada. Samræmi var í ávinningi hvað varðar rPFS hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið hjá þeim sem voru með umfangsmikinn sjúkdóm eða ekki umfangsmikinn sjúkdóm, stig meinvarpa við greiningu (M0 eða M1), fyrri docetaxel notkun (já eða nei), aldur (< 65, ≥ 65, eða ≥ 75 ára), PSA í upphafi meðferðar yfir miðgildi (já eða nei), og fjöldi beinskemmda (≤10 eða >10)

### **Aukaverkanir**

Í framangreindum rannsóknum voru aukaverkanir sem rekja mátti til apalutamid sjaldgæfar. Helstu aukaverkanir sem voru algengari í sjúklingum meðhöndlaðir með apalutamid voru þreyta, útbrot á húð, háþrýstingur, niðurgangur og hitakóf.

### **Skammtar og lyfjagjöf**

240 mg í töfluformi er tekið í einum skammti daglega (fjórar 60 mg töflur).

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanevndar Landspítala. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, nákvæm sjúkdómsgreining (sbr. ábendingu lyfsins), færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til sex mánaða. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir.

### **Höfundur og ábyrgðarmaður**

Rafn Hilmarsson, yfirlæknir þvaggfæraskurðeildar

Leiðbeiningarnar voru samdar í júní 2022 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr ef ástæða þykir til.

### **Heimildir**

- 1) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546. Epub 2018 Feb 8.

- 2) Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6.
- 3) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31.
- 4) Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez A, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Brookman-May S, Mundle SD, McCarthy SA, Larsen JS, Sun W, Bevans KB, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488. Epub 2021 Apr 29.