

## Leiðbeiningar um notkun á Darolutamid (Nubeqa)

### Inngangur

Darolutamid 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

Darolutamid er ætlað:

- til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (non metastatic Hormon Resistant Prostate Cancer, nmHRPC), sem eru í mikilli hættu á að fá meinvörp.

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

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

### Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess.

### Árangur

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

Verkun og öryggi darolutamid voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (samkvæmt hefðbundinni myndgreiningu með tölvusneiðmynd, beinaskanni eða segulómun), sem ekki svaraði hormónahvarfsmeðferð, þar sem tvöföldunartími PSA (prostate specific antigen doubling time, PSADT) var  $\leq 10$  mánuðir. Sjúklingar voru teknir með í rannsóknina ef þeir voru með 3 hækkandi gildi PSA eftir lágmarksgildi, mæld með a.m.k. 1 viku millibili meðan á andrögenbælandi meðferð stóð,  $PSA \geq 2$  ng/ml við skimun og

hormónahvarfsgildi testósteróns í sermi < 1,7 nmól/l. Alls var 1509 sjúklingum slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort 600 mg af darolutamid til inntöku tvisvar á dag (n=955) eða samsvarandi lyfleysu (n=554). Allir sjúklingar fengu samhliða GnRH (gonadotropin-releasing hormone). Þegar lokagreining var framkvæmd hafði meðferð með darolutamid leitt til tölfraðilega marktækrar bætingar á heildarlifun, samanborið við lyfleysu. Meðferð með darolutamíði olli einnig tölfraðilega marktækri lengingu á tíma fram að versnun verkja, tíma fram að upphafi fyrstu frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar og tíma fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind með einkennum, samanborið við lyfleysu.

### **Aukaverkanir**

Í framangreindum rannsóknum voru aukaverkanir sem rekja mátti til Darolutamid sjaldgæfar. Helstu aukaverkanir sem voru algengari í sjúklingum meðhöndlaðir með apalutamid voru þreyta, stoðkerfisverkir og húðútbrot.

### **Skammtar og lyfjagjöf**

600 mg í töfluformi tvisvar daglega (tvær 300 mg töflur tvisvar á dag).

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanefndar 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 þvagfæraskurðeildar

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

### **Heimildir**

- 1) Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
- 2) Darolutamide and health-related quality of life in patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer: An analysis of the phase III ARAMIS trial. Smith MR, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Mohamed AF, Odom D, Bartsch J, Snapir A, Sarapohja T, Fizazi K. Eur J Cancer. 2021 Sep;154:138-146. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.010. Epub 2021 Jul 14.