

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 384 cod (L02BB06): DCI DAROLUTAMIDUM

I. INDICAȚII (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) la barbatii adulti care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice.
2. Tratamentul barbatilor adulti cu cancer de prostata metastatic, sensibil la terapia hormonală (mHSPC), in asociere cu docetaxel si terapie de deprivare androgenica.

II. CRITERII DE INCLUDERE

Indicația 1:

- Adenocarcinom de prostată fără diferențiere neuroendocrină, confirmat histopatologic
- Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) – confirmată imagistic, cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă
- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei rezistent la castrare și cu risc crescut de a dezvolta boala metastatică, conform definițiilor de mai jos:
 - nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică, adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng/ml
 - timp de dublare a antigenului specific al prostatei (PSA-DT) ≤ 10
- Funcție medulară, hematogenă, hepatică și renală adecvate
- ECOG 0-1
- Vârsta ≥ 18 ani

Indicația 2:

- Adenocarcinom al prostatei, fără diferențiere neuroendocrină, confirmat histopatologic
- Prezența metastazelor, confirmată scintigrafic, tomografie computerizată sau prin imagistică prin rezonanță magnetică nucleară – pacienții cu metastaze doar la nivelul ganglionilor limfatici regionali (N1, sub bifurcația aortică) NU sunt eligibili
- Pacienți eligibili pentru tratamentul de privare androgenică și docetaxel (conform aprecierii medicului curant)
- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic sensibil la terapia hormonală
- **Funcție medulară, hematogenă, hepatică și renală adecvate**
- ECOG 0-2
- Vârsta ≥ 18 ani

III. CRITERII DE EXCLUDERE

Indicația 1:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida)
- Tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, gallerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă)
- Chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată
- Afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (de ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)
- Evenimente cardiovasculare importante în ultimile 6 luni – AVC, infarct miocardic, AP severa/instabilă
- ICC cls. III/IV
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Hipertensiune arterială necontrolată

Indicația 2:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida)
- Pacienți cu implicarea numai a ganglionilor regionali (N1, sub bifurcația aortei)
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Pacienți care au primit terapie de privare androgenică pentru mai mult de 12 săptămâni înainte de inițierea tratamentului
- Pacienți care au primit inhibitori de receptori androgenici de generația a doua (de exemplu enzalutamidă, darolutamidă, apalutamidă), inhibitori de CYP17 (de exemplu abirateronă, ketoconazol), chimioterapie, imunoterapie pentru tratamentul cancerului de prostată înainte de inițierea tratamentului
- Pacienți care au făcut radioterapie cu mai puțin de două săptămâni înainte de inițierea tratamentului

** Medicul curant va aprecia dacă prezența acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste co-morbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu darolutamidă).*

IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE**Indicația 1 și 2:**

Doza recomandată este de **1200 mg** (patru comprimate de 300 mg), sub forma a două doze pe zi a 600 mg fiecare, administrate pe cale orală.

Administrarea darolutamidei trebuie continuată până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu alimente.

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un grad ≤ 1 , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (nu mai mică de 600 mg pe zi).

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Indicația 2:

Pacienții cu mHSPC trebuie să înceapă tratamentul cu darolutamidă în asociere cu docetaxel.

Primul dintre cele 6 cicluri de docetaxel trebuie administrat în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu darolutamidă.

Trebuie urmate recomandările din informațiile la medicament referitor la docetaxel.

Tratamentul cu darolutamidă trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile, chiar dacă un ciclu de docetaxel este amânat, întrerupt sau oprit.

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Acest medicament nu este indicat la femei aflate la vârsta fertilă. Nu trebuie utilizat la femei care sunt gravide, ar putea fi gravide sau care alăptează. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie utilizată o metodă contraceptivă foarte eficace ($< 1\%$ rată de eșec pe an) în timpul tratamentului cu darolutamidă și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului, pentru prevenirea sarcinii.

VI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

La pacienții cu antecedente de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfurilor, înainte de inițierea tratamentului cu darolutamidă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG $15-29$ ml/min/ $1,73$ m²) care nu fac hemodializă, doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C), doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului:

- Analize de laborator – la recomandarea medicului curant
- PSA
- evaluare cardiologică (EKG și ecocardiografie)
- evaluare imagistică (de exemplu: CT, RMN, scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni); medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Progresia bolii
- Decizia medicului sau a pacientului.
- Toxicitate semnificativă

IX. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”