

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC – „nonmetastatic castration-resistant prostate cancer”) la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absenta metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) – confirmat 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 metastatica**, conform definițiilor de mai jos:
 - **cancer al prostatei rezistent la castrare** (CRPC), **non-metastatic**, conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (ediția 2020), este caracterizat printr-un 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.*
 - **Riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; pacienții care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.
 - Criteriul – „o valoare PSA >2ng/ml”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimină cazurile de dublare a unor valori subunitare ale

PSA.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienții care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- 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;
- *antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția convulsiilor (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent -în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*;*
- *afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (de ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*;*
- *hipertensiune arterială necontrolată**.

** medicul curant va aprecia dacă prezenta 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 apalutamida).*

IV. Posologie – forma farmaceutică – comprimat filmat de 60mg, forma de ambalare – cutie cu 120cp.

Doza recomandată este **de 240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH α), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
- 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 (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

Categorii speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor

Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.* Nu există experiență clinică legată de re-administrarea apalutamida la pacienții care au prezentat convulsii.

V. Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie – la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii*)

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*:

- hemoleucograma si analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nuau fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN) periodica.

** medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient in parte.*

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice.
- PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei in studiul clinic de înregistrare, pentru indicația curenta (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la fiecare caz in parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.
- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VII. Prescriptori:

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