

# Darolutamid: új szer a nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztaták kezelésében

Pikó Béla dr.<sup>1</sup>, Bassam Ali dr.<sup>1</sup>, Mészáros Tibor dr.<sup>2</sup>, Laczó Ibolya dr.<sup>1</sup>,  
Veréb Blanka dr.<sup>1</sup>, Csikósné Mácsok Erzsébet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Megyei Onkológiai Központ, Gyula (centrumvezető: Pikó Béla dr.)

<sup>2</sup>Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Urológiai Osztály, Gyula (osztályvezető: Mészáros Tibor dr.)

Levelezési cím:

Dr. Pikó Béla  
Békés Megyei Központi Kórház  
Pándy Kálmán Tagkórház,  
Megyei Onkológiai Központ  
5700 Gyula, Semmelweis utca 1.  
E-mail: dr.piko.bela@gmail.com

## Összefoglalás

A nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztaták – bár a betegek általában tünetmentesek – 5 éven belül az esetek 60%-ában áttétessé válik. A kezelés lehetőségét az új – vagy második – generációs androgénreceptor-gátlók (enzalutamid, apalutamid és legújabb szerként a darolutamid) adják, amelyek hatásosságát hasonló felépítésű klinikai vizsgálatokban (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS) igazolták.

Bár az onkoteam feladata a beteg általános állapota, kísérő betegségei, preferenciái alapján nem feltétlenül a statisztikailag „várhatóan leghatásosabb”, hanem az adott páciens szempontjából „legbiztonságosabb” és „legelfogadhatóbb” szer javaslatát. Méréseket lehet, hogy a darolutamid esetében a mortalitás kockázatának csökkenésére vonatkozó relatív házard a vizsgálatban kedvezőbb értéket mutatott (–31% volt) az apalutamiddal (–22%) és az enzalutamiddal (–27%) végzett vizsgálatok eredményeinél. A darolutamid flexibilis szerkezetű, poláris molekula, amely a vad típusú és mutáns androgénreceptorokhoz nagy affinitással kötődik, és monoterápiában sem emeli a szérumszintjét. Sztruktúrája következtében a vér–agy gáton kevésbé – a többi új generációs androgénreceptor-gátló közül a legkisebb mértékben – halad át. Mellékhatásprofilja kedvező.

Bár a többi készítménnyel nem végeztek közvetlen összehasonlítást, a Darolutamid a klinikai vizsgálatok eredményei alapján hatásos és biztonságos szernek mondható.

## KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, NEM METASZTATIKUS BETEGSÉG, ANDROGÉNRECEPTOR-GÁTLÓ, DAROLUTAMID, MELLÉKHATÁSPROFIL

## Darolutamide – a new drug in the treatment of non-metastatic, castration-resistant prostate cancer

### SUMMARY

Although patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer are usually asymptomatic, but the disease eventually progresses to metastatic in 60% of cases within 5 years. The management of the disease are provided by the new – or second – generation androgen receptor inhibitors (enzalutamide, apalutamide and, most recently, darolutamide), the efficacy of which has been demonstrated in similarly designed phase III. clinical trials (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS).

Although the task of the oncoteam is not necessarily to suggest the statistically expected “most effective” drug based on the patient’s general condition, concomitant diseases, preferences, but to be the „safest” and „most acceptable” for the patient. Consideration may be that the relative hazard for mortality reduction for darolutamide was more favourable in the study (–31%) than in the studies with apalutamide (–22%) and enzalutamide (–27%). Darolutamide has a flexible, polar molecular structure that binds with high affinity to wild-type and mutant androgen receptors and does not increase serum testosterone levels in monotherapy. Due to its structure, it crosses little through the blood-brain barrier, to a lesser extent than the other next-generation androgen receptor inhibitors. Its side effect profile is favourable.

However, direct comparative data of next-generation androgen receptor inhibitors are not available, Darolutamid can be considered an effective and safe agent based on the results of clinical trials.

### KEYWORDS

PROSTATE CANCER, NON-METASTATIC DISEASE, ANDROGEN RECEPTOR INHIBITOR, DAROLUTAMIDE, SIDE EFFECT PROFILE

## Bevezetés

A prosztatát – jellemzően különféle differenciáltságú adenokarcinómát – valamikor kizárólag hormonterápiát igénylő, csak arra reagáló, de azzal sikeresen is kezelhető daganatként tartottuk számon, amely az időskor betegsége. Időközben

szembesülnünk kellett azzal, hogy ez a kórkép a hatodik helyen áll a teljes, és az ötödik (házánkban a negyedik) helyen a férfi daganatos halálozásban, mind fiatalabbak a betegek, és az első öt évben akár 10-30%-ban (korábban endokrin-rezisztenciaként ismert) kasztrációrezisztencia. Mi több, az egyre bővülő terápiás lehetőségek mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a

túlkezelés elkerülésére pl. a szervre lokalizált daganatok esetében (active surveillance) és az „éber várakozás” (watchful waiting) filozófiája is (1–6).

A prosztaták kezelése számos tényezőtől függ: pl. a folyamat kiterjedésétől (korai, lokoregionálisan előrehaladott, oligo- vagy multimetasztatikus), differenciáltságától, a kiindulási PSA-szinttől, az endokrin kezelés iránti érzékenységtől, az okozott panaszoktól, a betegek életkorától, általános állapotától, kísérőbetegségeitől, az adott terápiába való beleegyezésétől vagy annak hiányától, és újabban a daganat genetikai jellegzetességeitől, valamely eljárással szembeni érzékenységet előjelző tulajdonságaitól is. A számos lehetőség közötti felelősségteljes választás nem képzelhető el a szakmailag illetékes szakorvosok közös, konszenzusos javaslata (onkoteam működése) nélkül (2, 6). Dolgozatunknak nem célja a teljes terápiás paletta és az egyes kezelések indikációs körének bemutatására, mivel ezzel kapcsolatban az európai és észak-amerikai irányelvek mellett részletes és igényes hazai tanulmányok is megjelentek (1, 2, 5, 8, 9).

## A nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztaták (nmCRPC – non-metastatic castration resistant prostate cancer)

A nem metasztatikus betegség kimondásához a „hagyományos” képképző vizsgálatok (mellkasi, hasi, medencei CT és <sup>99m</sup>Tc-vel végzett csontszcintigráfia) lelete szükséges (annak tudtában is, hogy a speciális vizsgálatok – pl. <sup>11</sup>C-kolin PET/CT vagy PSMA [prostate-specific membrane antigen] PET-CT érzékenysége és fajlagossága magasabb). A kasztrációrezisztencia feltétele a terápiás tesztoszteronszint (<1,7 nmol/l), emelkedő, valamint az elért nadírnál 25%-kal magasabb, és legalább 2 µg/l PSA-érték (1, 2, 4, 8, 9). Annak ellenére, hogy a kórkép látszólag „nyugalomban van”, és a betegek jellemzően tünetmentesek, a statisztikai adatok szerint 5 éven belül a betegek 60%-ában áttétek alakulnak ki, leggyakrabban az első három évben (3, 5, 6). Ebben a stádiumban a közelmúltig a betegek ellátásában az eddig alkalmazott hormonkezelést (ADT „androgen deprivation therapy”) folytattuk „annak ellenére, hogy ezek mellett következett be a PSA emelkedése, amely az áttétes folyamat megjelenését jósolta”. Megpróbáltunk a hormonok közül másik készítményt alkalmazni, vagy megvitattuk annak lehetőségét, hogy a prostata (és régióinak) sugárkezelése rendezheti-e az állapotot, esetleg felvetettük a docetaxel indikáción túli adásának lehetőségét az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) egyedi engedélye alapján. Ha pesszimista megfogalmazással kívánunk élni, azt is mondhatjuk: a PSA értékének rendszeres ellenőrzése mellett – annak tudtában, hogy a kettőzödési idő prognosztikus jelentőségű – vártunk az áttétek megjelenésére, amikor már az újabb fejlesztésű és hatásos, a metasztatikus betegség kezelésére szolgáló gyógyszereket alkalmazhatjuk (1, 5, 10, 11).

## Az nmCRPC kezelésére törzskönyvezett gyógyszerek

A terápiás lehetőséget az új – vagy második – generációs androgénreceptor-gátlók (second-generation antiandrogens) adták, amelyek eltérő kémiai szerkezetűek, de valamennyien a férfi nemi hormonok bioszintézisére hatnak; kompetitív módon akadályozzák az androgénreceptorok (AR) által közvetített jelátvitelt, valamint a sejtmagban történő transzkripciót. Ennek következtében a daganatsejtek proliferációjának gátlását eredményezik, és potens tumorelles hatást fejtenek ki (1–3, 6, 12).

2018-ban, a PROSPER betűszóval jelölt, III. fázisú, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban az enzalutamid (Xtandi®) és az ADT (androgen deprivation therapy) kombinációját hasonlították össze ADT + placebo (PLB) kezeléssel. Ugyanabban az évben, hasonló felépítésű studyban (SPARTAN) az ADT + apalutamid (Erleada®) effektusát mérték össze az ADT + PLB monoterápiáival. 2019-ben került sor a darolutamid (Nubeqa®) – a korábbiakkal megegyezően felépített – vizsgálatára (ARAMIS). Bár a három vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban egymás mellett bemutatjuk, felhívjuk a figyelmet arra, hogy a feltételek bár hasonlóak, de nem azonosak voltak, s közvetlen összehasonlítás a hatóanyagokkal nem történt, és ezért az egyes értékek egybevetése csak komoly fenntartással lehetséges. Ezért úgy tűnik, hogy a három készítmény közötti választást a táblázatban szereplő időtartamok (metasztázis kialakulásáig, progresszióig tartó vagy teljes túlélés) nem döntik el „automatikusan” (amit minden beteg, azaz külön individuum esetében amúgy is elkerülni szükséges) (1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 13).

Az új generációs AR-gátlókkal végzett kezelés megkezdésének célja, hogy az áttétek kialakulását késleltessük, és így a páciens a lehető leghosszabb ideig tartsuk az nmCRPC stádiumában, és ezzel az ösztülélés időtartamát (M0 és M1 betegség együtt) megnyújtjuk. Fontos ugyanakkor, hogy a (jellegzetesen tünetmentes) betegek életminőségét megőrizzük, és olyan terápiát válaszunk, ami mindennapi tevékenységüket a lehető legkevesbé befolyásolja (1, 2, 4, 5, 12, 15, 16).

A betegek általános állapotát, kísérőbetegségeit, preferenciáit ismerő szakorvos feladata nem feltétlenül a statisztikailag várhatóan „leghatásosabb”, hanem az adott páciens szempontjából „legbiztonságosabb” és „legelfogadhatóbb” szer javaslata, amelyet az onkoteam figyelembe vesz (1, 3, 4, 6, 8, 12, 15–18). Ennek az elvnek a fenntartása mellett mérlegelési szempont lehet, hogy a mortalitás kockázatcsökkenésére vonatkozó relatív házard a darolutamid esetében –31% volt mely kedvezőbb a más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok eredményeinél (apalutamid: –22%, enzalutamid: –27%) (14, 15).

A 2. táblázatban mutatjuk be az új generációs androgénreceptor-gátlók főbb mellékhatásait az alkalmazási előírások alapján.

A három hatóanyag törzskönyvezése alapjául szolgáló nemkívánatos eseményeket (adverse events) az 1. ábra tartalmazza (3, 6, 13–15, 19, 20).

## A darolutamid

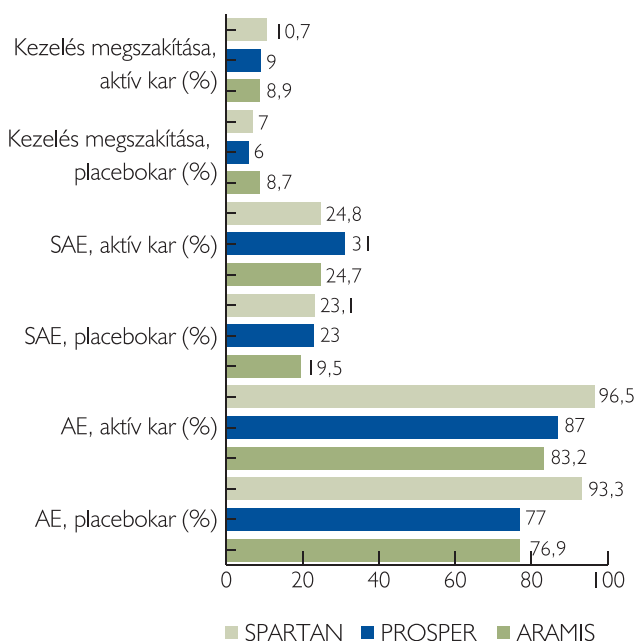
A darolutamid (DARO) flexibilis szerkezetű, poláris molekula, amely mind a vad típusú, mind a mutáns androgénreceptorokhoz nagy affinitással kötődik, ez (legalábbis preklinikai vizsgálatokban) meghaladja az enzalutamid és az apalutamid kompetitív kapcsolódását, és monoterápiában sem emeli a szérumszteronszintjét. Struktúrája következtében a vér-agy gáton kevésbé – a többi új generációs AR-gátlók közül a legkisebb mértékben – halad át. Ez a görcsösség csökkentését és a kognitív funkciók jobb megőrzését

eredményezi (viszont megkérdőjelezheti a – viszonylag ritkán, de kialakuló – agyi és agyburki áttétekben történő adásának hatásosságát, bár hangsúlyozni kell, hogy ezzel kapcsolatban – a klinikai vizsgálatok alapján, valamint megfelelő „post-study” [real-world] tapasztalatok hiányában – sem pro, sem kontra adatokkal nem rendelkezünk). Az ARAMIS klinikai vizsgálat post hoc analízise szerint a DARO nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben a statinok, béta-blokkolók, trombolízisellenes szerek és antibiotikumok farmakokinetikáját (1, 3, 4, 15, 18). A mellékhatások is kedvezően alakultak a klinikai vizsgálatban: nem tértek el jelentősen a kezelés aktív és a kontrollkarján; a gyengeség (fatigue) kivételével nem volt 5%-ot megközelítő

**1. TÁBLÁZAT: AZ NMCRPC KEZELÉSÉRE TÖRZSKÖNYVEZETT ÚJ GENERÁCIÓS ANDROGÉNRECEPTOR-GÁTLÓK TÖRZSKÖNYVEZÉSE ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA**

| Vizsgálat betűszava                                   | PROSPER   | SPARTAN  | ARAMIS  |
|---|---|--|---|
| A prosztatarák szövettana                             | Adenocarcinoma (kizárva neuroendokrin és kissejtes tumorok)               | Adenocarcinoma (kizárva neuroendokrin és kissejtes tumorok)  | Adenocarcinoma (kizárva neuroendokrin és kissejtes tumorok)   |
| A vizsgálat fázisa                                    | III.  | III.   | III.  |
| A vizsgálat jellemzője                                | Multicentrikus, kettős vak, randomizált                                   | Multicentrikus, kettős vak, randomizált  | Multicentrikus, kettős vak, randomizált   |
| Aktív kar   | Enzalutamid + ADT   | Apalutamid + ADT   | Darolutamid + ADT   |
| Kontrollkar   | Placebo + ADT   | Placebo + ADT  | Placebo + ADT   |
| Endokrinérzékenység                                   | Kasztrációrezisztens  | Kasztrációrezisztens   | Kasztrációrezisztens  |
| Távoli áttét  | Kizárt  | Kizárt   | Kizárt  |
| Agyi és agyburki áttét                                | Külön kizárt  | Külön kizárt   | Nem szerepel külön kizárási kritériumként   |
| Nyirokcsomóstátusz                                    | N0  | N0-N1  | N0-N1   |
| Elsődleges végpont                                    | MFS   | MFS  | MFS   |
| PSA   | >2 ng/ml, kettőződési idő ≤10 hónap                                       | >2 ng/ml, kettőződési idő ≤10 hónap  | >2 ng/ml, kettőződési idő ≤10 hónap   |
| Görcsroham, erre hajlamosító állapot a kórelőzményben | Nem szerepel a study kritériumaiban, de említik az alkalmazási előírásban | Szerepel   | Nem szerepel  |
| Kizáró korábbi kezelés                                | Citosztatikum, biológiai terápia  | Citosztatikum, második generációs antiandrogén, radiofarmakon, CYP17-gátló (pl. abirateron-acetát) | Citosztatikum, második generációs antiandrogén, immunoterápia, CYP17-gátló (pl. abirateron-acetát), ösztrogén, 5- $\alpha$ -reduktáz, 12 héten belül sugárkezelés, szisztémás kortikoszteroid |
| ECOG PS   | 0-1   | 0-1  | 0-1   |
| Aktív/kontroll betegszám                              | 933/486 fő  | 806/401 fő   | 806/401 fő  |
| Crossover a kezelési karok között                     | Megengedett   | Megengedett  | Megengedett   |
| Medián MFS vagy PFS aktív/kontrollkar                 | MFS: 36,6/14,7 hónap<br>PFS: 37,2/13,9 hónap                              | MFS: 41/16 hónap<br>radiológiai PFS: 40,5/14,7 hónap   | MFS: 40,4 versus 18,4<br>PFS: 36,8/14,8 hónap   |
| OS medián aktív/kontrollkar                           | 67/56,3 hónap   | 73,9/59,9 hónap  | NR/NR (3 éves követés során)  |

**RÖVIDÍTÉSEK:** ADT: ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (A KLINIKAI VIZSGÁLATBAN GnRH-AGONISTA/ANTAGONISTA VAGY BILATERÁLIS ORCHIECTOMIA), ECOG PS: EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANCE STATUS, PFS: PROGRESSION-FREE SURVIVAL, RADIOLÓGIAI PFS: KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁVAL IGAZOLT PFS (EBBEN AZ ESETBEN AZ ELSŐ ÁTTÉT MEGJELENÉSÉIG ELTELT IDŐ), MFS: METASTASIS-FREE SURVIVAL, OS: OVERALL SURVIVAL, NR: NOT REPORTED  
**MEGJEGYZÉS:** ISMÉTELTEN FELHÍVJUK A FIGYELMET ARRA, HOGY A HÁROM KLINIKAI VIZSGÁLAT UGYAN HASONLÓ, DE NEM TELJESEN AZONOS FELÉPÍTÉSŰ VOLT (LD. 1. TÁBLÁZAT), EZÉRT A SZÁMOKAT KELLŐ KRITIKÁVAL KELL ÉRTÉKELNI.



1. ÁBRA: NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK A TÖRZSKÖNYVEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

RÖVIDÍTÉSEK

AE: ADVERSE EVENT, SAE: SERIOUS ADVERSE EVENT

**MEGJEGYZÉS:** ISMÉTELTEN FELHÍVJUK A FIGYELMET ARRÁ, HOGY A HÁROM KLINIKAI VIZSGÁLAT UGYAN HASONLÓ, DE NEM TELJESEN AZONOS FELÉPÍTÉSŰ VOLT (LD. 1. TÁBLÁZAT), EZÉRT A SZÁMOKAT KELLŐ KRITIKÁVAL KELL ÉRTÉKELNI.

különbség a két betegcsoportban (amit természetesen az átjárhatóság [crossing] is befolyásolt). Mivel a szert az FDA 2019. 07. 30-án, az EMA pedig 2020. 03. 27-én törzskönyvezte, nem állnak rendelkezésre a mindennapos klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatokról beszámoló közlemények (ahogy ezt korábban jeleztük), így az ARAMIS klinikai vizsgálat adatait tudjuk elemezni.

A DARO nem befolyásolta a QT-intervallumot. Az iszkémiás szívbetegség és szívelégtelenség a nagyon gyakori és gyakori mellékhatások között szerepelt (DARO alkalmazása esetén az ISZB előfordulása 3,2%, PLB mellett 2,5%, a szívelégtelenségé 1,9% versus 0,9%), és bár ezek az értékek nem tűnnek végzetesen kockázatosnak, a kezelés megkezdése előtt és alatt a betegek kardiális állapotát ellenőrizni szükséges. A magas vérnyomás 7,8%-ban (grade 3-4: 3,5%) fordult elő az aktív kezelési karon, míg a kontrollcsoportban ezek az arányok 6,5% és 2,5% voltak. A hipertónia csoportmellékhatásról a PROSPER-vizsgálatban ennek mintegy duplájáról, a SPARTAN-vizsgálatban közel négyszereséről számoltak be (3, 6, 14, 20).

A fő mellékhatás a fáradékonyság volt (DARO: 13,2% [súlyos, azaz grade 3-4: 0,4%], PLB: 8,3% [grade 3-4: 0,9%], de ez az új generációs AR-gátlóknál ugyancsak csoportmellékhatásnak tekinthető,

2. TÁBLÁZAT: AZ NMCRPC KEZELÉSÉRE TÖRZSKÖNYVEZETT, ÚJ GENERÁCIÓS ANDROGÉNRECEPTOR-GÁTLÓK MELLÉKHATÁSPROFILJA MEDDRA (MEDICAL DICTIONARY TOR REGULATORY ACTIVITIES) SZERINTI BONTÁSBAN

| Enzalutamid  |
|--|
| Forrás: Alkalmazási előírás. Xtandi 40 mg lágy kapszula. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_hu.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_hu.pdf</a>   |
| <b>Nagyon gyakori (≥1/10) és gyakori (≥1/100 – &lt;1/10) mellékhatások</b>   |
| Pszichiátriai kórképek: szorongás  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek: fejfájás, memóriazavar, amnézia, figyelemzavar, nyugtalanláb-szindróma  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: iszkémiás szívbetegség  |
| Érbetegségek és tünetek: hőhullám, magas vérnyomás   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: bőrszárazság, viszketés  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei: törések   |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek: gynecomastia   |
| Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók: aszténia, fáradtság  |
| <b>Az alkalmazási előírásban részletesen bemutatott, kiválasztott mellékhatások</b>  |
| Görcsrohamok   |
| Iszkémiás szívbetegség   |
| Apalutamid   |
| Forrás: Alkalmazási előírás. Erleada 60 mg filmtabletta. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_hu.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_hu.pdf</a> |
| <b>Nagyon gyakori (≥1/10) és gyakori (≥1/100 – &lt;1/10) mellékhatások</b>   |
| Endokrin betegségek és tünetek: hypothyreosis  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: csökkent étvágy, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek: dysgeusia   |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: iszkémiás szívbetegség  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasmenés   |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: bőrkürités, pruritus   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei: csonttörés, arthralgia, izomspasmus   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: fáradtság  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei: testsúlycsökkenés   |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövőd-mények: elesés  |
| <b>Alkalmazási előírásban részletesen bemutatott, kiválasztott mellékhatások</b>   |
| Bőrkiütés  |
| Elesések és csonttörések   |
| Iszkémiás szívbetegség   |
| Hypothyreosis  |



## 2. TÁBLÁZAT: AZ nmCRPC KEZELÉSÉRE TÖRZSKÖNYVEZETT, ÚJ GENERÁCIÓS ANDROGÉNRECEPTOR-GÁTLÓK MELLÉKHATÁS-PROFILJA MEDDRA (MEDICAL DICTIONARY TO REGULATORY ACTIVITIES) SZERINTI BONTÁSBAN (FOLYTATÁS)

| Darolutamid  |
|--|
| Forrás: Alkalmazási előírás. Nubeqa 300 mg filmtabletta. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_hu.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_hu.pdf</a> |
| <b>Nagyon gyakori (<math>\geq 1/10</math>) és gyakori (<math>\geq 1/100 - &lt;1/10</math>) mellékhatások</b>   |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: iszkémiás szívbetegség, szívelégtelenség  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: bőrkéreg   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei: végtagfájdalom, izom- és csontfájdalom, csonttörések  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: fáradtság, gyengeség   |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei: csökkent neutrofilszám, májfunkciós eltérések   |
| <b>Alkalmazási előírásban részletesen bemutatott, kiválasztott mellékhatások</b>   |
| Fáradtság (gyengeség)  |
| Csonttörések   |
| Iszkémiás szívbetegség és szívelégtelenség   |
| Csökkent neutrofilejtszám  |
| Emelkedett bilirubinszint  |
| Emelkedett SGOT-szint  |

és a többi szer klinikai vizsgálatában észlelnél ritkábban fordult elő. A nem metasztatikus eredetű csonttörések gyakorisága a következőképpen alakult: DARO: 5,5% (súlyos 0,9%), PLB: 4,9% (súlyos: 0,7%). Ezek a számok felhívják a figyelmet arra, hogy (bármilyen) tartós hormonkezelés esetén szükséges a csontsűrűség ellenőrzése, szükség esetén „csontvédő” terápia beállítása. Eases

az aktív karon 5,2%-ban (súlyos következményekkel 0,9%-ban), a kontrollcsoportban 4,9%-ban (súlyos hatásokkal 0,7%-ban) fordult elő. A csökkent neutrofilszám az alkalmazási előírás szerint egy betegnél tette szükségessé a kezelés befejezését, döntően átmeneti vagy reverzibilis volt, és nem járt együtt semmiféle, klinikai szempontból releváns jellel vagy tünettél. A májfunkciós értékek eltérése (emelkedett szérumbilirubin vagy SGOT) nem társult klinikai következményekkel, reverzibilisek voltak, a darolutamidkezelés felfüggesztése után rendeződtek, és egyetlen páciensnél sem volt szükséges a DARO-kezelés végleges befejezése. Bőrtünet (rash) kialakulhat (az apalutamid adásakor tapasztalhatóhoz hasonlóan, de annál ritkábban). Kezelése orális antihisztamin, lokális vagy szisztémás kortikoszteroid, a kezelés átmeneti felfüggesztése, esetleg a – tünet súlyosságától függően – a dózis módosítása (2–4, 6, 8, 12–14, 20).

## Következtetés

A DARO az új generációs AR-gátlók közé tartozik, amit az EMA 2020-ban törzskönyvezett, így a mindennapos betegellátásban szerzett tapasztalatokról még nem beszélhetünk. Bár a többi készítménnyel nem végeztek közvetlen összehasonlítást, a klinikai vizsgálatok eredményei alapján hatásos és biztonságos szernek mondható. A betegek kiválasztása és követése során a kardiális állapot és a vérnyomás ellenőrzése mellett szükség lehet a gyengeség kezelésére, esetleg csontvédő terápia beállítására. A többi készítményhez képest kiemelendő a vér–agy gáton való kismértékű áthatolás ennek minden konkrét előnyével (görcsrohamok elenyésző kockázata) és potenciális hátrányával (agyi és agyburki áttétekre kifejtett kisebb hatás elvi lehetőség), jóllehet ezt a teóriát sem igazolni, sem kizárni nem lehetett. A készítmények közötti választást minden esetben egyénileg kell eldönteni, figyelembe véve, hogy az nmCRPC jellegzetesen tünetmentes állapot, és az áttétek kialakulásának késleltetése mellett a beteg életminőségének megőrzése és mindennapi életvitelének lehető legkisebb korlátozása is fontos terápiás cél. Hasznosnak tartanánk a szerrel kapcsolatosan betegtámogató program szervezését, amely a betegek biztonságát, az adott egészségügyi intézménnyel való kapcsolatuk egyszerűsítését, jobb együttműködést, a mindennapos gyakorlatban jelentkező mellékhatások pontos felmérését egyaránt segítené.

## Irodalom

- Maráz A, Gécz L, Bíró K, et al. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/áttétes prosztataadaganatok gyógyszeres kezelésében. *Magy Onkol* 2020; 64: 263–272.
- Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. Prostate cancer. Version 3.2020. – November 17 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- Alpajaro SIR, Harris JAK, Evans CP Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019; 22(1): 16–23. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0078-1>
- Scott, LJ. Darolutamide: A Review in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Targ Oncol* 2020; 15: 791–799. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00779-x>
- Szűcs M, Szalontai M, Nyírády P. A prosztatarák diagnosztikája és kezelése napjainkban. *Orvostovképz Szle* 2020; 28(12): 37–45.
- Gécz L. A nem áttétes kasztrációrezisztens (nmCRPC) prosztatarák új kezelési lehetőségei. *Magy Urol* 2020; 32(2): 58–60.
- Bíró K, Gécz L. A mozgás szerepe a prosztatarák megelőzésében és kezelésében. *Magy Onkol* 2019; 63: 60–64.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(9): 1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
- Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283820307739?via%3Dihub>
- Mai L, Li Y, Yang P, et al. Successful management of prostate cancer with bulky pelvic lymph node metastases after rapid development of castration-resistant

- prostate cancer: a case report with review of the literature. *Transl Androl Urol* 2020; 9(3): 1428–1436. <https://doi.org/10.21037/tau-20-725>
11. Ito K, Kimura T, Onuma H, et al. Does docetaxel prolong survival of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate* 2018; 78(7): 498–505. <https://doi.org/10.1002/pros.23493>
  12. Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol* 2019; 28, 9, 801. Published online 2019 Aug 28. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00801>
  13. Crawford ED, Stanton W, Mandair D. Darolutamide: An Evidenced-Based Review of Its Efficacy and Safety in the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 5667–5676. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S227583>
  14. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383: 1040–1049. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342>
  15. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(11): 1892–1900. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01777-9>
  16. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, et al. Managing Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75(2): 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.035>
  17. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
  18. Srinivas S, Mohamed AF, Appukkuttan S, et al. Physician preferences for non-metastatic castration-resistant prostate cancer treatment. *BMC Urol* 2020; 20: 73. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00631-4>
  19. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(2): 207–219. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0195-5>
  20. Bastos DA, Antonarakis ES. Darolutamide For Castration-Resistant Prostate Cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 8769–8777. <https://doi.org/10.2147/OTT.S197244>
- Az irodalomjegyzékben szereplő közleményeken túl az egyes klinikai vizsgálatokról információt szerezhetünk az alábbi webloldalakon, valamint az egyes készítmények alkalmazási előírásában.
- Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924>
  - A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>
  - Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ARAMIS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200614>
  - Alkalmazási előírás. Xtandi 40 mg lágy kapszula. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_hu.pdf)
  - Alkalmazási előírás. Erleada 60 mg filmtabletta. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_hu.pdf)
  - Alkalmazási előírás. NUBEQA 300 mg filmtabletta. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_hu.pdf)