

NIRAPARIB: IZBOR BOLNIC, UČINKOVITOST IN OBVLADOVANJE TOKSIČNOSTI

Erik Škof

Izveček

Zdravilo niraparib je zaviralec PARP, ki predstavlja del standardnega zdravljenja raka jajčnikov v 1. liniji ali ob ponovitvi bolezni, kot samostojno vzdrževalno zdravljenje, po odgovoru na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Verjetnost odgovora zdravljenje z niraparibom je največja, če gre v tumorju za mutacijo v genih BRCA1/2 ali okvaro homologne rekombinacije (HRD pozitiven karcinom). V Evropi je niraparib indiciran ne glede na status BRCA ali HRD. V Sloveniji uporabljamo niraparib od leta 2021. Naše izkušnje z učinkovitostjo in neželenimi učinki nirapariba so v skladu z rezultati raziskav PRIMA in NOVA, na osnovi katerih je bilo zdravilo odobreno.

Ključne besede: niraparib, zaviralec PARP, rak jajčnikov, BRCA, HRD

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo med ginekološkimi raki. Kljub dobri občutljivosti na preparate platine, se bolezen pogosto ponovi. Do leta 2019 smo imeli na voljo kot vzdrževalno zdravljenje (po operaciji in kemoterapiji) zdravilo bevacizumab, ki smo ga uporabljali pri vseh bolnicah z napredovalo boleznijo (stadij FIGO III,IV), ne glede na histološke ali molekularne lastnosti raka jajčnikov. Kljub vzdrževalnemu zdravljenju z bevacizumabom je bil čas do ponovitve bolezni 10-18 mesecev, 70% bolnic je imelo ponovitev bolezni po 3 letih, 5-letno preživetje je bilo le okoli 40%, celokupno preživetje le 40 mesecev.

Niraparib

Zdravilo niraparib je pokazalo učinkovitost v vzdrževalnem zdravljenju napredovalega raka jajčnikov (po operaciji in kemoterapiji) v klinični raziskavi PRIMA. Že pred tem se je niraparib izkazal za učinkovitega pri zdravljenju ponovitve bolezni (po odgovoru na kemoterapijo s platino) v klinični raziskavi NOVA. Niraparib spada v skupino zaviralcev PARP (poli-ADP riboza polimeraza), ki preprečujejo popravljanje napak DNA v tumorju. Izkazali so se za zelo učinkovite pri okvari homologne rekombinacije (HRD pozitiven karcinom). Le-ta je prisotna pri 50% bolnic z rakom jajčnikov – lahko je posledica okvare v genih *BRCA1/2* ali zaradi drugih razlogov, katerim je skupna genetska nestabilnost tumorja. V raziskavi PRIMA je bil niraparib bolj učinkovit kot placebo ne glede na status HRD – značilno je podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni (14 mesecev proti 8 mesecev, $p<0.001$) v primerjavi s placebom. V primeru HRD pozitivnega karcinoma je bil učinek še boljši (22 mesecev proti 10 mesecev, $p<0.001$). Na osnovi rezultatov raziskave PRIMA je bil niraparib leta 2020 odobren s strani evropske agencije za

zdravila (EMA) za vzdrževalno zdravljenje napredovalega raka jajčnikov ne glede na status BRCA ali HRD.

V Sloveniji smo leta 2019 pričeli s testiranjem mutacije v genih *BRCA1/2* iz tumorja – za namen zdravljenja. Poleg tega smo vsem bolnicam že ob diagnozi predlagali tudi onkološko genetsko svetovanje in testiranje na morebitno zarodno mutacijo *BRCA1/2* iz krvi. Rezultat genetskega testiranja iz krvi je pomemben za opredelitev vrste mutacije v genih *BRCA1/2* (zarodna ali somatska) – to ni pomembno za zdravljenje bolnic, ampak za njihove svojce. Leta 2023 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana uvedli HRD testiranje iz tumorja, ki poleg *BRCA1/2* genov (prisotni v 25%) odkrije tudi druge razloge za HRD, ki je prisotna pri 50% bolnic.

Zdravilo niraparib imamo v Sloveniji na voljo od aprila 2021. Uporabljamo ga kot vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji (po operaciji in kemoterapiji) ali kot vzdrževalno zdravljenje pri ponovitvi bolezni (po odgovoru na kemoterapijo s platino), ne glede na status BRCA ali HRD.

Leta 2022 smo opravili prvo analizo naših izkušenj z niraparibom pri 101 bolnici. Od tega je 43 bolnic prejelo niraparib v 1. liniji, preostale so prejemale niraparib v sklopu zdravljenja ponovitve bolezni. V času analize je bil mediani čas zdravljenja je bil 4.5 mesece (1-15 mesecev), 50 bolnic je bilo še na terapiji, 51 bolnic je zaključilo zdravljenje. Mediana starost bolnic je bila 69 let (38-87let). Zaradi kratkega časa sledenja analiza učinkovitosti zdravljenja ni bila opravljena, smo pa pridobili izkušnje glede neželenih učinkov zdravljenja z niraparibom: skupaj je imelo 45% bolnic neželeni učinke (vse stopnje), resne neželene učinke (stopnje 3 ali 4) je imelo 20% bolnic (9% anemija, 4% trombopenija, 4% anemija in trombopenija, 2% COVID-19, 1% anemija in CVI). Neželeni učinki so bili pričakovani v skladu z rezultati raziskave PRIMA na osnovi katere je bil niraparib odobren.

V Letu 2024 so bili objavljeni končni rezultati celokupnega preživetja bolnic, ki so bile vključene v raziskavo PRIMA. Rezultati so pokazali, da ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic, ki so bile zdravljene z niraparibom ali placebom. Na osnovi tega je ameriška agencija za zdravila (FDA) pred kratkim omejila indikacijo za niraparib v 1. liniji na HRD pozitivne karcinome. Evropska agencija za zdravila (EMA) pa zaenkrat indikacije ni spremenila, tako da v Evropi ostaja indikacija za niraparib v 1. liniji zdravljenja za vse bolnice, ne glede na status BRCA ali HRD.

Zaključek

- Zdravilo niraparib je del standardnega vzdrževalnega zdravljenja bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (v 1. liniji ali ob ponovitvi bolezni), po odgovoru na zdravljenje na kemoterapijo s platino. V Evropi je indiciran ne glede na status HRD, medtem ko je v ZDA indikacija omejena le na HRD pozitivne tumorje.
- Status BRCA/HRD je pomemben biooznačevalec za napoved ugodnega odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP.
- Določanje statusa BRCA/HRD iz tumorja je del standardnega patohistološkega izvida pri bolnicah z rakom jajčnikov.
- Toksični profil nirapariba (hematotoksičnost) je pričakovan in obvladljiv.

Literatura

1. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2317-28. DOI:10.1200/JCO.19.01009.
2. Gonzales-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
3. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024;35 (11): 981-92. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241. Epub 2024 Sep 14.
4. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.