

## Niraparyb – szansą dla pacjentek z rakiem jajnika bez mutacji BRCA?

### *Niraparib – a chance for ovarian cancer patients without BRCA mutation?*

Karolina Znajewska-Szulc, Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

#### Streszczenie

Rak jajnika jest nowotworem ginekologicznym o największej śmiertelności, nadal stanowiącym wyzwanie dla współczesnej onkologii. Aktualnym standardem terapeutycznym jest skojarzenie leczenia chirurgicznego z leczeniem systemowym. Wprowadzenie do leczenia przeciwciała monoklonalnego- bewacyzumabu- nieznacznie wydłużyło czas przeżycia wolny od progresji, nie wpłynęło jednak na całkowity czas przeżycia. Terapia przy użyciu olaparybu, pierwszego leku z grupy inhibitorów PARP (inhibitorów Polimerazy poli-ADP-rybozy, ang. *poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors*; PARPi), jest korzystna szczególnie dla pacjentów posiadających mutację genów BRCA (gen podatności na raka piersi, ang. *breast cancer susceptibility gene*), jednak tylko 10-15% chorych na raka jajnika posiada tę mutację. Niraparyb jest nową opcją terapeutyczną w leczeniu nawracającego, platynowrażliwego raka jajnika. Celem artykułu jest przedstawienie charakterystyki tego leku, na tle dostępnych dotychczas metod leczenia, w oparciu o wyniki badań klinicznych i doniesienia literaturowe. (*Farm Współ 2021; 14: 55-63*) doi: 10.53139/FW.20211407

Słowa kluczowe: rak jajnika, inhibitory PARP, niraparyb

#### Abstract

Ovarian cancer has the highest mortality rate among all gynecological cancers, and the disease is still posing a challenge for present oncology. The combination of surgical treatment with systemic therapy is current standard of ovarian cancer therapy. The introduction of the monoclonal antibody bevacizumab to the treatment slightly extended progression-free survival, but did not affect overall survival. The therapy with olaparib, the first PARP inhibitor drug (poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, PARPi), is particularly beneficial for patients who have BRCA (breast cancer susceptibility gene) mutations; however, only 10-15% of patients with ovarian cancer have this mutation. Niraparib is a new therapeutic option for the treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. The aim of this review is to present the characteristic of niraparib, against the background of the treatment methods available so far, based on clinical trial results and current literature reports. (*Farm Współ 2021; 14: 55-63*) doi: 10.53139/FW.20211407

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitors, niraparib

#### Wstęp

Rak jajnika charakteryzuje się najwyższym wskaźnikiem śmiertelności wśród nowotworów ginekologicznych. W ponad 70% przypadków jest rozpoznawany dopiero w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO (Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników, ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) [1]. Aktualną klasyfikację stopnia zaawansowania raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO przedstawiono w tabeli I.

Przyczyną późnego diagnozowania raka jajnika jest fakt, że objawy kliniczne nie są specyficzne i pojawiają się późno. U około 70% pacjentek w okresie 3 lat od zakończenia leczenia dochodzi do nawrotu choroby. Pomimo, że leczenie znacznie wydłuża życie chorych, pięcioletnie przeżycie nadal jest określane na poziomie 47,4% [2,3]. Od blisko 30 lat nie udało się uzyskać znacznej poprawy w tym zakresie.

Nadzieję na lepsze rokowania daje zastosowanie nowej grupy leków – PARPi. Pierwszym wprowadzonym do obrotu lekiem z grupy PARPi jest olaparyb,

Tabela I. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (wersja 2014) [1]

Table I. Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Staging Classification according to FIGO (version 2014) [1]

Klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO	Opis
I	Nowotwór ograniczony do jajników i jajowodów
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
III	Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód /jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IV	Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)

Tabela II. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [6]

Table II. First-line chemotherapy regimens according to ovarian cancer stage [6]

FIGO		Schemat chemioterapii
I	A/B G1	Obserwacja
I	A/B G2 i G3/C A/B	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań
II–IV – standard		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań
II–IV – alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 2 lub Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań lub Paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 <i>i.v.</i> (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań lub Docetaksel 60–75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna <i>i.v.</i> AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań
II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 8. co 21 dni – 6 podań
III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)

refundowany w Polsce w ramach programu lekowego. Jednym z kryteriów włączenia jest mutacja w genie BRCA1 i/lub BRCA2. [4] Ta mutacja jest obecna u 10-15% chorych na raka jajnika, w polskiej populacji najczęściej w genie BRCA1 [5].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie nowego PARPi – niraparybu, w kontekście jego skuteczności u pacjentów bez mutacji w genach BRCA1/2.

## Aktualne standardy leczenia

Leczenie raka jajnika sprowadza się do zabiegu operacyjnego skojarzonego z leczeniem systemowym. W szczególnych przypadkach możliwe jest zastosowanie radioterapii.

Celem zabiegu operacyjnego jest zarówno optymalna cytoredukcja nowotworu, jak i diagnostyka - potwierdzenie pierwotnego rozpoznania, ocena histopatologiczna pobranego materiału. Brak moż-

liwości uzyskania optymalnej lub suboptymalnej cytoredukcji jest wskazaniem do chemioterapii neo-adjuwantowej- podania 3 lub 4 kursów chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym.

Chemioterapia I rzutu opiera się na kombinacji pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z taksoidami (paklitaksel lub – w przypadku nadwrażliwości – docetaksel), podawanych co 21 dni. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, leczenie składa się z 3 lub 6 cykli. W stopniu II-IV, jeśli po zabiegu cytoredukcji pozostawiono zmiany o średnicy mniejszej niż 1 cm można zastosować dodatkowo leczenie dootrzewnowe.

W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy większej niż 1 cm oraz u chorych nieoperowanych, standardem jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na paklitakselu i karboplatynie, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii [6]. Aktualne standardy chemioterapii pierwszej linii w leczeniu raka jajnika przedstawiono w tabeli II.

W przypadku nawrotów podawana jest chemioterapia drugiej linii. Dodatkowo, u pacjentek z pierwszą platynowrażliwą wznową rozważana jest ponowna cytoredukcja [6,7].

Efekty leczenia pochodnymi platyny w dużej mierze determinują rokowanie i odpowiedź na terapię drugiej i kolejnych linii. Na ich podstawie wyróżnia się:

1. Platynoniewrażliwość – progresja podczas terapii pierwszej linii (5,3% pacjentek),
2. Platynooporność – nawrót w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia terapii pierwszej linii

(17,2% pacjentek). W tej grupie chorych korzystne jest leczenie drugiej linii zawierające bewacyzumab. Nosiciele mutacji BRCA1/2 w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą PARPi,

3. Częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia terapii pierwszej linii (22,7% pacjentek),
4. Platynowrażliwość – nawrót po ponad 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek).

U 3,7% pacjentek wznowa występuje po 5-10 latach po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu.

W leczeniu nawrotów u pacjentek z zachowaną platynowrażliwością stosuje się ponownie schematy wielolekowe oparte na pochodnych platyny [6]. W Tabeli III przedstawiono standardy chemioterapii drugiego rzutu w zależności od odpowiedzi na leczenie pochodnymi platyny.

Zgodnie z nową definicją według ESMO (Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, ang. *European Society for Medical Oncology*) i ESGO (Europejskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, ang. *European Society of Gynaecological Oncology*), wyróżnia się:

1. Pierwotną platynooporność, która jest cechą specyficzną dla danego guza, ujawniającą się podczas chemioterapii pierwszej linii. Prowadzi do progresji choroby podczas lub bezpośrednio po terapii.
2. Wtórnią platynooporność, która jest cechą nabytą, powstającą po wcześniejszej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny [8].

Tabela III. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii [6]

Table III. Response to platinum and second-line chemotherapy [6]

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość Platynooporność	Udział w badaniach klinicznych Pegylowana liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę	Udział w badaniach klinicznych Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina Karboplatyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab Karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab Karboplatyna w monoterapii

W badaniu ICON7, prowadzonym z udziałem pacjentów ze słabym rokowaniem, we wczesnym stadium zaawansowania oraz z zaawansowanym rakiem po optymalnej lub suboptymalnej cytoredukcji, wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS; ang. *progression – free survival*) z 20,3 do 21,8 miesiąca, u chorych otrzymujących chemioterapię skojarzoną z bewacyzumabem, w porównaniu do grupy poddawanej standardowej chemioterapii. Badanie GOG-218 wykazało większy wpływ bewacyzumabu na PFS u chorych obarczonych dużym ryzykiem nawrotu (18,1 vs 14,5 miesiąca) [9].

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie systemowe u chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika, szczególnie u nosicieli mutacji BRCA1/2, zastosowanie leczenia podtrzymującego lekami z grupy PARPi istotnie wydłuża PFS.

W leczeniu wysoko dojrzałego surowiczego raka jajnika w stadium II–IV stosuje się podtrzymujące leczenie hormonalne, oparte głównie na inhibitorach aromatazy [6].

### Inhibitory PARP

Pierwszy lek z grupy PARPi- olaparyb- został zarejestrowany w Europie, w 2014 roku, co istotnie zmieniło zasady leczenia chorych z platynowrażliwym surowiczym rakiem jajnika z mutacją w genach BRCA1/2, u których uzyskano odpowiedź na pochodne platyny w trakcie leczenia nawrotu.

Badanie 19 (Study 19) wykazało istotne klinicznie wydłużenie mediany PFS (z 4,8 w grupie *placebo* do 8,4 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb) [10]. W badaniu SOLO2/ENGOT-Ov21 u chorych posiadających mutację BRCA1/2 (tą mutację posiadało 97% badanych), wykazano wydłużenie mediany PFS z 5,5 w grupie *placebo* do 19,1 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb [11].

W badaniu 19 (Study 19) 54% badanych z grupy leczonej olaparybem i 50% z grupy *placebo* posiadało potwierdzoną mutację BRCA1/2. Dane uzyskane w trakcie tego badania również wykazały korzyści ze stosowania olaparybu w porównaniu do *placebo*, w zakresie wydłużenia mediany PFS:

- w całej badanej populacji: 8,4 vs 4,8 miesiąca,
- pacjenci z mutacją w genach BRCA1/2: 11,2 vs 4,3 miesiąca,
- pacjenci z mutacją BRCA „dzikiego typu”: 7,4 vs 5,5 miesiąca [11].

W żadnym z powyższych badań nie dowiedziono wydłużenia całkowitego czasu przeżycia [10-12].

Analiza wyników powyższych badań doprowadziła do nowej rejestracji olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji BRCA 1/2 [13].

Olaparyb w kapsułkach jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, a warunkiem włączenia do programu jest między innymi potwierdzenie mutacji w genach BRCA1/2 [4].

Wyniki innych badań III fazy jednoznacznie wskazują, że wydłużenie czasu do progresji nowotworu (TTP, ang. *time to tumor progression*) obserwuje się także po zastosowaniu innych PARPi (niraparyb, rukaparyb) [14-16].

### Mechanizm działania PARPi

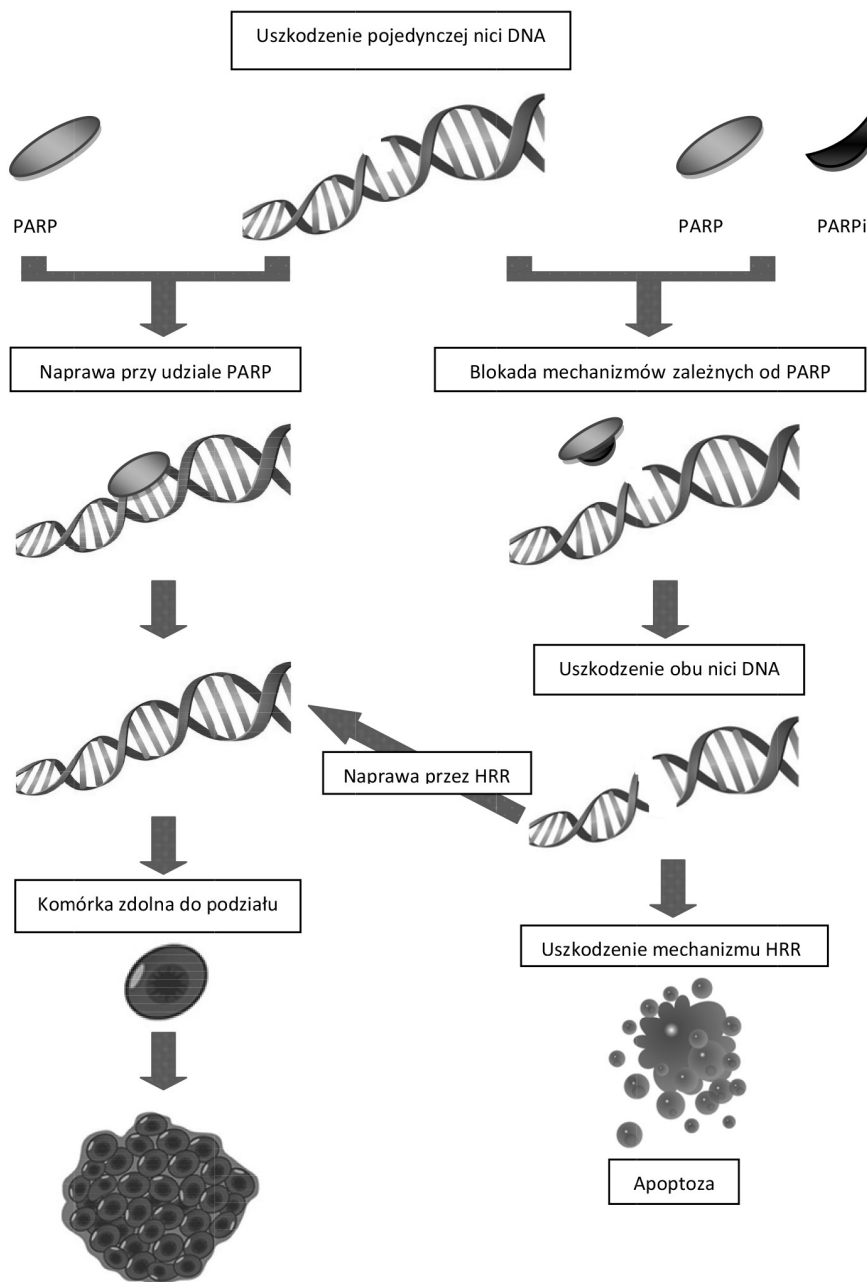
Chemioterapeutyki stosowane w leczeniu raka jajnika działają poprzez wywoływanie uszkodzeń DNA komórek. Oporność na leczenie rozwija się głównie ze względu na wydajność mechanizmów naprawy tych uszkodzeń w komórkach nowotworowych [17,18]. Innym istotnym czynnikiem generującym oporność raka jajnika na leczenie systemowe jest zmniejszona penetracja leku z podania dożylnego do wnętrza jamy otrzewnej [19].

Jedną z nowych strategii działania leków przeciwnowotworowych jest hamowanie mechanizmów naprawy. Jeśli jeden z nich nie działa prawidłowo, jego rolę przejmuje inny szlak. Enzymy z rodziny PARP biorą udział w licznych procesach naprawy materiału genetycznego, w tym:

1. Naprawa uszkodzeń pojedynczej nici DNA poprzez wycinanie zasad azotowych, nukleotydów i błędnie sparowanych zasad. Rola PARP w naprawie uszkodzeń pojedynczej nici DNA polega na dodawaniu łańcuchów ADP-rybozy do miejsc uszkodzeń, co stanowi sygnał do jej naprawy przez odpowiednie enzymy naprawcze. Następnie PARP powinna odłączyć się od DNA, umożliwiając w ten sposób dostęp enzymom dokonującym naprawy nici przez wycięcie zasad. Jeśli uszkodzenie pojedynczej nici DNA pozostanie nienaprawione, zmieni się

w uszkodzenie obu nici, co doprowadzi do śmierci komórki. Inhibicja enzymów PARP prowadzi do utraty zdolności rozpoznawania uszkodzeń pojedynczej nici DNA i toksycznej akumulacji uszkodzeń podwójnej nici.

2. Naprawa uszkodzeń obu nici przez rekombinację homologiczną (HRR, ang. *homologous recombination repair*) z udziałem między innymi białek BRCA1/2 oraz przez niehomologiczne łączenie końców DNA [17,18].



Rycina 1. Mechanizm działania PARPi  
 Figure 1. The mechanism of action of PARPi

Pleiotropowe działanie PARP czyni z nich dobry punkt uchwytu dla leków.

PARPi są grupą molekuł zróżnicowanych pod względem sposobu oddziaływania z enzymem PARP. Łączy je jednak zdolność wywoływania zjawiska syntetycznej letalności w komórkach z niedoborem HRR, co jest związane z faktem, że mechanizmy naprawy uszkodzeń podwójnej nici DNA wymagają białek BRCA1/2, NBS1, FANC, CDK12 i CHK2 [17,18].

Obecnie w Polsce jeden z leków z grupy PARPi – olaparyb jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego [4]. W sierpniu 2020 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała pozytywną opinię na temat stosowania leku niraparyb w wybranych sytuacjach klinicznych [20].

Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) zatwierdziła również inne leki z grupy PARPi: rucaparyb i talazoparyb. W fazie badań klinicznych znajduje się między innymi veliparyb [17].

Pierwszy zarejestrowany w Europie PARPi – olaparyb jest silnym inhibitorem PARP-1, PARP-2 i PARP-3. Lek ten wiąże się z miejscem aktywnym PARP związanego z DNA, uniemożliwiając mu odłączenie się od nici. W ten sposób blokuje dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA. Komórki prawidłowe, posiadające czynny gen BRCA1/2, są w stanie kompensować zablokowany mechanizm poprzez naprawę na drodze HRR. W komórkach z mutacją BRCA1/2, szlak HRR jest zablokowany, dlatego aktywowane są alternatywne szlaki, między innymi przez niehomologiczne łączenie końców DNA, które charakteryzują się dużą podatnością na błędy. Efektem jest, wzrastająca z każdym cyklem replikacji, niestabilność genomu, co prowadzi do śmierci komórki [11,12]. Rycina 1 przedstawia mechanizm działania PARPi.

### Niraparyb

W sierpniu 2020 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparyb) u chorych z platynowrażliwym, nawracającym rakiem jajnika, niezależnie od statusu BRCA, w ślad za rejestracją niraparybu przez FDA w marcu 2017 r., w Europie w listopadzie 2017 r. Dane pochodzące z badania rejestracyjnego produktu Zejula

wskazują na nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu w liniach komórek nowotworowych, niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (BRCA1/2) [14,20].

Niraparyb jest wysoce selektywnym inhibitorem enzymów PARP-1 i PARP-2. W hodowlanych liniach komórek nowotworowych z niedoborem BRCA1/2 niraparyb wykazał selektywną inhibicję wzrostu komórek nowotworowych, powodując zatrzymanie podziału komórki w fazie G2/M, co prowadziło do apoptozy i katastrofy mitotycznej.

W badaniach przedklinicznych wykazano również selektywny wzrost wrażliwości komórek raka piersi (w tym potrójnie ujemnego), raka płuc i prostaty na radioterapię po podaniu niraparybu [21].

W badaniu trzeciej fazy ENGOT-OV16/NOVA obserwowano wpływ niraparybu na PFS w trzech grupach pacjentów, podzielonych na podstawie sprawności mechanizmów naprawczych:

1. pacjenci z mutacją germinálną BRCA,
2. pacjenci bez mutacji BRCA:
  - A. z uszkodzeniem mechanizmu HRR,
  - B. bez uszkodzenia mechanizmu HRR.

W pierwszej grupie pacjentów zaobserwowano zmniejszenie ryzyka progresji o 73% w porównaniu z *placebo* (średni PFS 21 vs 5,5 miesiąca). W populacji 2A ryzyko progresji zmniejszyło się o 62% (średni PFS 12,9 vs 3,8 miesiąca), natomiast w grupie 2B o 55% (średni PFS 9,3 vs 3,9 miesiąca). Zaobserwowano również wydłużenie okresów pomiędzy kolejnymi liniami chemioterapii. Nie wykazano obniżenia jakości życia u pacjentów leczonych niraparybem w porównaniu z *placebo* [14].

W badaniu trzeciej fazy PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 pierwszorzędownym punktem końcowym był ponownie PFS. Pacjentów podzielono na grupy na podstawie sprawności mechanizmu HRR:

1. populacja ogólna,
2. pacjenci z uszkodzeniem mechanizmu HRR:
  - A. z mutacją germinálną BRCA,
  - B. bez mutacji BRCA,
3. bez uszkodzenia mechanizmu HRR.

W populacji ogólnej zaobserwowano wydłużenie mediany PFS z 8,2 do 13,8 miesiąca (*placebo* vs grupa leczona niraparybem). U pacjentów z uszkodzeniem mechanizmu HRR mediana PFS wydłużyła się z 10,4 do 21,9 miesiąca, w tym:

- w grupie z mutacją germinálną BRCA z 10,9 do 22,1 miesiąca,
- w grupie bez mutacji BRCA z 8,2 do 19,6 miesiąca.

Tabela IV. Badania kliniczne III fazy nad zastosowaniem niraparybu w leczeniu raka jajnika [16]

Table IV. Phase III studies of niraparib in ovarian cancer [16]

Badanie	Typ nowotworu w badanej populacji	Klasyfikacja w zależności od biomarkerów		Wpływ na PFS (niraparyb vs placebo) [miesiące]
ENGOT-OV16 / NOVA	Platynowrażliwy, wysokozróżnicowany, surowiczy, nawracający rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej lub jajowodu, po 2 lub więcej liniach chemioterapii	1. Z mutacją germinálną BRCA		21 vs 5,5
		2. Bez mutacji germinálnej BRCA	A. Z uszkodzeniem mechanizmu HRR	12,9 vs 3,8
			B. Bez uszkodzenia mechanizmu HRR	9,3 vs 3,9
PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012	Stadium III/IV wg FIGO Wysokozróżnicowany surowiczy lub endometrialny rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej po 6-9 cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny z częściową lub całkowitą odpowiedzią	1. Populacja ogólna		13,8 vs 8,2
		2. Z uszkodzeniem mechanizmu HRR		21,9 vs 10,4
		2A. Z mutacją germinálną BRCA		22,1 vs 10,9
		2B. Bez mutacji BRCA		19,6 vs 8,2
		3. Bez uszkodzenia mechanizmu HRR		8,1 vs 5,4

Mediana PFS u badanych nieposiadających uszkodzenia mechanizmu naprawczego HRR wydłużyła się z 5,4 do 8,1 miesiąca [22]. Wyniki powyższych badań klinicznych przedstawiono w Tabeli IV.

### Dawkowanie

Niraparyb jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, wysoko zróżnicowanym, surowiczym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. Lek stosuje się raz dziennie, w dawce 300 mg, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. U pacjentek o masie ciała poniżej 58 kg można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 200 mg.

Lek należy połykać w całości, popijając wodą, niezależnie od posiłków. Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna w populacji geriatrycznej ani u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się przerwanie leczenia na okres maksymalnie 28 dni, a następnie wznowienie zażywania leku w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, wskazana jest reduk-

cja dawki do 200 mg. W przypadku braku skuteczności takiego postępowania, możliwa jest redukcja dawki do 100 mg. W sytuacji utrzymywania się nietolerowanej toksyczności, pomimo podjęcia powyższych kroków, zalecane jest odstawienie leku [23].

### Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym niraparyb szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 3 godzinach. Średnia biodostępność bezwzględna kształtuje się na poziomie 73%. Lek wiąże się z białkami ludzkiego osocza, głównie z albuminą, w 83%. Objętość dystrybucji u pacjentów z chorobą nowotworową wynosi 1074 L, co sugeruje wysoki stopień dystrybucji leku w tkankach [22]. W badaniu przy użyciu modeli ksenograficznych potwierdzono większą, w porównaniu do olaparybu, tendencję do przenikania do kompartmentu obwodowego, a także zwiększoną zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg [17].

Niraparyb jest metabolizowany głównie w wątrobie, przez karboksyloesterazy, do nieaktywnego metabolitu, który podlega następnie glukuronizacji. Średni okres półtrwania wynosi 36-50 godzin [17]. Wydalanie niraparybu i jego metabolitów zachodzi z moczem (47,5%) oraz z kałem (38,8%) [17].

### Potencjalne interakcje farmakokinetyczne

Niraparyb ani metabolit M1 nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na aktywność izoenzymów CYP w wątrobie, z wyjątkiem niewielkiej indukcji izoenzymu CYP1A. Nie ustalono, czy wpływają na CYP3A4 w jelitach. W związku z tym wskazane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu z lekami (zwłaszcza charakteryzującymi się wąskim indeksem terapeutycznym) metabolizowanymi przez enzym CYP3A4 i CYP1A2.

Niraparyb hamuje aktywność transporterów typu *efflux*, MATE1 i MATE2, przez co może zwiększać stężenie osoczowe ich substratów, na przykład metforminy. Interakcja z metforminą jest możliwa również w wyniku hamowania aktywności transportera kationów organicznych 1 (OCT1) przez niraparyb.

Inne istotne klinicznie interakcje w fazie farmakodynamicznej są mało prawdopodobne, jednak ze względu na wykazane w badaniach *in vitro*, bardzo słabe działanie hamujące wobec transporterów typu *efflux* (P-gp i BCRP), zalecana jest ostrożność w stosowaniu niraparybu w skojarzeniu z substratami tych białek [22].

### Profil bezpieczeństwa

Pacjentki biorące udział w badaniu ENGOT-OV16, najczęściej zgłaszały następujące działania niepożądane: brak energii (79%), ból (44%) oraz nudności (22%). Bardzo często występowały również: zaparcia, wymioty, biegunki, niestrawność, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, ból brzucha, głowy, stawów lub pleców, zawroty głowy, duszność, bezsenność, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, zapalenie nosa i gardła, kaszel, nadciśnienie tętnicze, kołatania serca, zakażenia układu moczowego [14].

Najczęściej występujące poważne działania niepożądane (stopień 3 lub 4 wg CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) to: trombocytopenia (34%), anemia (25%) i neutropenia (20%) [23].

### Podsumowanie

Rak jajnika charakteryzuje się największą śmiertelnością spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Wprowadzenie do leczenia PARPi otwiera nowe możliwości terapeutyczne w tym wskazaniu. Dostępne badania kliniczne trzeciej fazy jednoznacznie wskazują na wydłużenie wartości PFS u pacjentów stosujących niraparyb. W grupie z uszkodzeniem mechanizmów naprawy DNA, zależnych od białek BRCA lub mechanizmu HRR, korzyść jest największa, jednak w odniesieniu do pacjentów niewykazujących tych mutacji, wzrost wartości PFS jest również statystycznie istotny. Nie jest jeszcze znany wpływ na całkowity czas przeżycia.

Zgromadzone dane wskazują również na korzystny profil bezpieczeństwa. Prawdopodobieństwo wywołania interakcji farmakokinetycznych jest niewielkie, a korzystny profil działań niepożądanych niraparybu sprawia, że lek ten może stanowić atrakcyjną strategię długoterminowej terapii. Trwają badania nad zastosowaniem tej cząsteczki w innych wskazaniach, w tym w raku piersi, płuc czy prostaty, jak również nad możliwością prowadzenia terapii skojarzonej z immunoterapią. Nadrzędnym celem poszukiwania nowych strategii jest próba eskalacji skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem PARPi, wyrażająca się poprawą wskaźników przeżycia całkowitego i PFS przy uwzględnieniu oceny jakości życia leczonego pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Karolina Znajewska-Szulc

Apteka Szpitalna

Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka

ul. Romanowskiej 2; 85-796 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 374 34 87

✉ mrs.znajewska@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Estimation of Survival in Patients With Node-Positive Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gyn Can.* 2015;25:49-54.
2. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019:151-6.
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:24-32.
4. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> dostęp 6/12/2020.



5. Sikora M, Kowalczyk-Amico K, Suzin J, i wsp. Późna wznowa raka jajnika po operacji oszczędzającej u kobiety w wieku rozrodczym – analiza przypadku. *Curr Gyn Oncol.* 2016;14(1):63-8.
6. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A, i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gyn Oncol.* 2017;15(1):5-23.
7. Janco JMT, Kumarb A, Weaver AL, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gyn Oncol.* 2016;141:140-7.
8. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;0:1-33.
9. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. ICON7 trial investigators: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:928-36.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-61.
13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf) dostęp 6/12/2020.
14. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
15. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
16. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949–61.
17. Rimel BJ, Dockery L, Randall ML, et al. Niraparib in the treatment of previously treated advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Future Oncol.* 2020;16(33):2701-11.
18. Wiśnik E, Ryksa M, Koter-Michalak M. Inhibitory PARP1: współczesne próby zastosowania w terapii przeciwnowotworowej i perspektywy na przyszłość. *Postępy Hig Med Dosw.* 2016;70:280-94.
19. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:1-13.
20. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/164/REK/2020\\_08\\_27\\_Opinia\\_RDTL\\_nr\\_96\\_2020\\_Zejula\\_czarna\\_DO\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/164/REK/2020_08_27_Opinia_RDTL_nr_96_2020_Zejula_czarna_DO_BIP.pdf) dostęp 6/12/2020.
21. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1117-25.
22. Scott LJ. Niraparib: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(9):1029-34.
23. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139116/anx\\_139116\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139116/anx_139116_pl.pdf) dostęp 6/12/2020.