

ONKOLOGIA

Niraparib – leczenie raka jajnika

Korzyść z terapii niraparibem mogą odnieść pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika niezależnie od statusu mutacji BRCA¹.

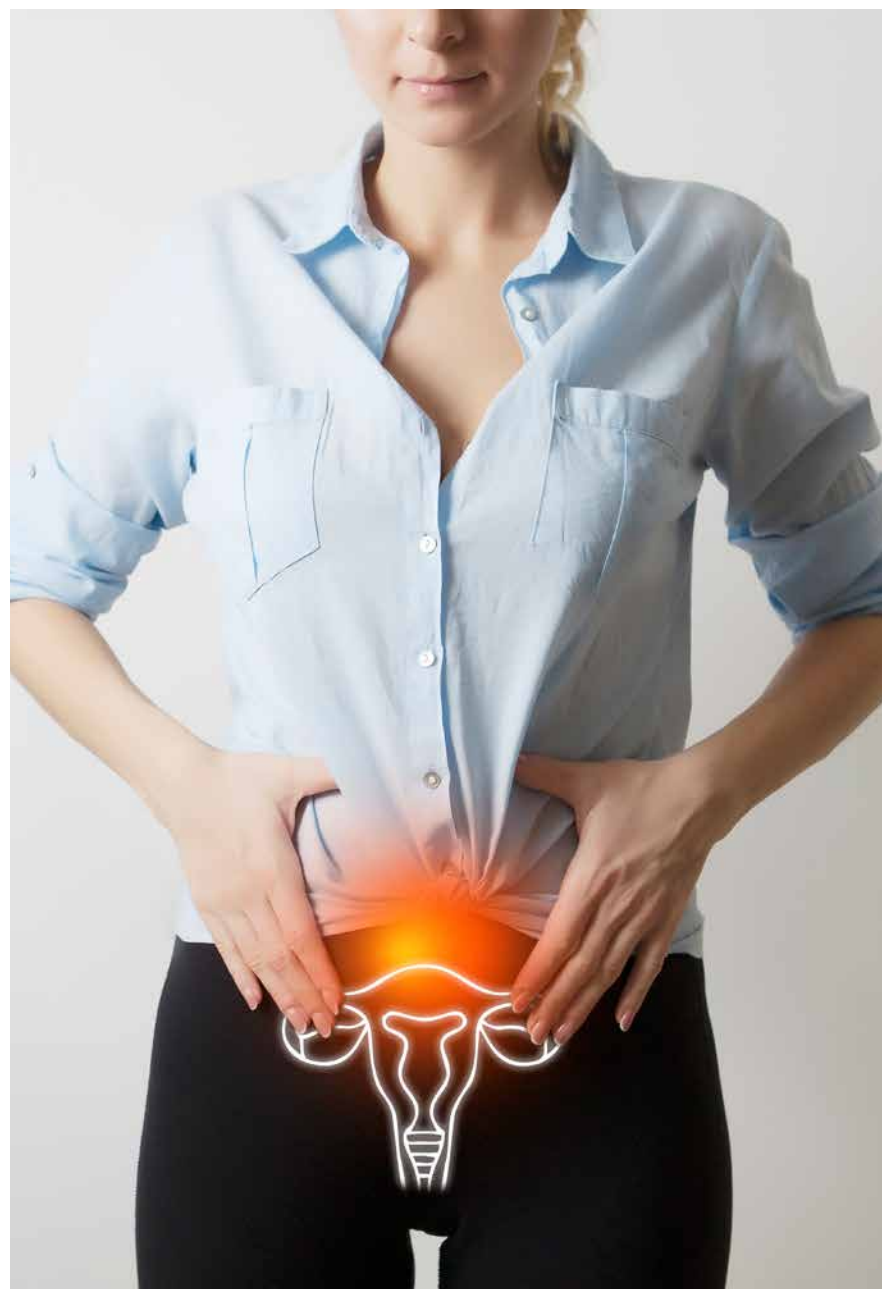
Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP w nawrotowym, platynowrażliwym surowiczym raku jajnika niezależnie od statusu mutacji BRCA to nowa koncepcja, niestosowana dotąd w Polsce w tej chorobie. Jak pokazują badania, aby takie leczenie było efektywne, nie jest niezbędna obecność mutacji w genach BRCA.

– Proces leczenia podtrzymującego ma za zadanie utrzymać to, co udało się uzyskać bardziej radykalnym leczeniem – w przypadku raka jajnika leczeniem chemicznym opartym na pochodnych platyny. Dopiero efekt polegający na częściowej lub całkowitej remisji uzasadnia włączenie terapii podtrzymującej z wykorzystaniem inhibitorów PARP. To leczenie utrzuca całkowitą remisję i opóźnia progresję – mówi prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz, kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii, Oddział w Krakowie.

Zmiana dotychczasowej koncepcji leczenia

Na leczenie pierwszego rzutu, czyli pochodnymi platyn, odpowiada 75–85 proc. pacjentek. Chore te wchodzi w okres przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS), który trwa różnie długo – może to być 6 miesięcy, ale zdarza się też 12 miesięcy. Są pacjentki, u których PFS trwa nawet 7 lat. Jednak u 80 proc. chorych dochodzi do nawrotu².

– Nawrotowy rak jajnika z definicji jest nowotworem nieuleczalnym. Stosowanie leczenia podtrzymującego powinno za każdym razem wydłużyć czas wolny od objawów, żeby pacjentka miała jak najmniej nawrotów i pozostawała jak najdłużej w PFS – wyjaśnia dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, prof. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego z tamtejszej Katedry i Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt.



Fot. iStockphoto

W leczeniu nawrotowego, platynozależnego raka jajnika zarejestrowane są trzy inhibitory PARP: olaparib, rucaparib i niraparib. Różnice między tymi cząsteczkami, jeśli chodzi o budowę, działanie czy toksyczność, są niewielkie. Wszystkie inhibitory PARP przyjmuje się doustnie w warunkach domowych. Nieco odmienne są bezwzględna dawka i schemat przyjmowania. Toksyczność jest porównywalna. Skuteczność inhibitorów PARP sprawdzano w różnych badaniach, choć dotąd nie było badań porównawczych *head to head*. We wszystkich uzyskano statystycznie istotną różnicę w medianie czasu do progresji w grupie pacjentek z mutacją BRCA, co więcej, taką różnicę stwierdzono także u chorych bez mutacji BRCA oraz z mutacją rekombinacji homologicznej w niektórych genach^{1,3,4}.

– Te wyniki zmieniają uznawaną dotąd koncepcję leczenia nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika w taki sposób, że przestajemy myśleć o tym, czy chora ma mutację

BRCA1/2. Mutacja germinalna w genach BRCA nie jest warunkiem *sine qua non* włączenia leczenia inhibitorami PARP. W Polsce jedynym lekiem z tej grupy zarejestrowanym w leczeniu pacjentek bez mutacji BRCA jest niraparib. Badanie NOVA pokazało, że efekt przedłużenia PFS dotyczy wszystkich chorych, nie tylko tych z mutacją – komentuje prof. Paweł Blecharz.

Jak skonstruowano badanie NOVA

W badaniu klinicznym III fazy o akronimie NOVA oceniano bezpieczeństwo i skuteczność niraparibu w leczeniu pod-

trzymującym nawrotowego, platynowrażliwego surowiczego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej. Włączono do niego pacjentki w wieku co najmniej 18 lat, z rozpoznany histopatologicznie rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wymagany był dobry stan ogólny, wydolny szpik i wątroba oraz prawidłowa funkcja nerek. Pacjentki musiały mieć zbadany status mutacji BRCA1/2 oraz oceniony typ histopatologiczny raka o wysokim stopniu złośliwości. Musiały przejść co najmniej dwa kursy terapii opartej na pochodnej platyny oraz mieć za sobą co najmniej 6 miesięcy częściowej lub kompletnej remisji po przedostatnim leczeniu. Warunkiem włączenia do badania była również co najmniej 8-tygodniowa odpowiedź na ostatni cykl leczenia w postaci częściowej lub całkowitej remisji¹.

– U chorych na wstępie oceniano obecność mutacji germinalnej BRCA. Wyodrębnione zostały dwie kohorty: kohorta z mutacją germinalną (203 pacjentki) i druga bez takiej mutacji (350 chorych). Obie kohorty zostały zrandomizowane 2 : 1. W grupie gBRCA 138 pacjentek otrzymywało niraparib, a 65 placebo. W grupie bez mutacji germinalnej 234 uczestniczki przyjmowały niraparib, a 116 placebo. Stratyfikacja, jeśli chodzi o randomizację, opierała się na trzech czynnikach: częściowa lub całkowita remisja po przedostatnim kursie leczenia, przyjmowanie przez pacjentkę bewacyzumabu oraz reakcja na ostatni schemat leczenia z zastosowaniem pochodnej platyny – przypomina dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

W kohorcie bez germinalnej mutacji BRCA znalazły się pacjentki, które miały zaburzenia homologicznej rekombinacji, które nie miały zaburzeń homologicznej rekombinacji, a także chore, u których nie dało się takiego badania przeprowadzić. Dodatkowo kobiety z zaburzeniami homologicznej rekombinacji zostały podzielone na grupę z somatyczną mutacją BRCA1 oraz grupę z prawidłowym genem BRCA1/2¹. Analiza czasu do progresji została przeprowadzona w każdej z podgrup i to był pierwszorzędowy punkt końcowy. Drugorzędowe punkty końcowe to czas do pierwszej kolejnej chemioterapii, czas do drugiej kolejnej chemioterapii, analiza bezpieczeństwa, czas całkowitego przeżycia¹.

prof. Paweł Blecharz

Mówienie wyłącznie o mutacjach genów BRCA1 i BRCA2 w kontekście raka jajnika to już przeszłość, dlatego że w mechanizmach naprawy kwasu dezoksyrybonukleinowego znajdziemy bardzo wiele różnych genów, które naprawiają go w procesie rekombinacji homologicznej. Teraz mówimy o defekcie genetycznym jako potencjalnym „targicie” dla inhibitorów PARP, nieco szerzej poza samą definicję mutacji BRCA1 i BRCA2.

Iwona Kazimierska

niezależnie od statusu mutacji BRCA



Fot. Termedia

prof. Paweł Blecharz: *W Polsce jedynym lekiem z grupy inhibitorów PARP zarejestrowanym w leczeniu pacjentek bez mutacji BRCA jest niraparib. Badanie NOVA pokazało, że efekt przedłużenia PFS dotyczy wszystkich chorych, nie tylko tych z mutacją*

Udowodniona skuteczność niezależnie od statusu mutacji BRCA

– W kohorcie pierwszej, czyli u pacjentek z gBRCA1/2 stosujących niraparib, czas do progresji wyniósł 21 miesięcy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w której PFS to 5,5 miesiąca. Należy też zauważyć, że po półtora roku leczenia bez objawów progresji albo zgonu pozostawało aż 50 proc. pacjentek leczonych niraparibem vs 16 proc. w grupie placebo – omawia wyniki badania dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

W całej kohorcie drugiej uzyskano gorszy efekt, ale wydłużenie PFS również osiągnięto istotność statystyczną – 9,3 miesiąca po leczeniu niraparibem vs 3,9 miesiąca po placebo. Po półtora roku badania bez progresji albo zgonu pozostawało 30 proc. pacjentek z grupy przyjmującej niraparib i tylko 12 proc. otrzymujących placebo¹.

– Tak więc niraparib wykazuje skuteczność u wszystkich pacjentek włączonych do badania NOVA – zarówno w pierwszej, jak i drugiej kohorcie, czyli zarówno z mutacją germinalną, jak i bez niej. Natomiast największymi beneficjentkami takiego leczenia okazały się pacjentki z mutacją germinalną BRCA, somatyczną i z zaburzeniami homologicznej rekombinacji. Badanie pokazało, że niraparib może być skutecznie stosowany u każdej chorej na nawrotowego, platynowrażliwego surowiczego raka jajnika – komentuje dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

Długoterminowy profil bezpieczeństwa

Działania niepożądane występowały zarówno w grupie z niraparibem, jak i w grupie placebo prawie u każdej uczestniczki badania. Działania ciężkie zaobserwowano u prawie 17 proc., a prowadzące do przerwania leczenia u 14,7 proc. Najczęstsze z nich to: nudności, małopłytkowość, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, zaparcia, wymioty, neutropenia oraz najbardziej istotne klinicznie – zaburzenie ze strony szpiku¹.

Trombocytopenia występowała na poziomie 60 proc., ale tylko 34 chore miały III i IV stopień nasilenia dolegliwości. Niedokrwistość wykryto u 50 proc. badanych.

Tylko 3 proc. musiało zrezygnować z leczenia z powodu małopłytkowości. Powikłania hematologiczne były przyczyną przerwania leczenia przez mniej niż 4 proc. pacjentek. Większość działań niepożądanych ustępowała po 3 miesiącach terapii¹.

– Zastosowanie niraparibu w badaniu NOVA spowodowało wydłużenie czasu do progresji niezależnie od statusu molekularnego pacjentki. Lek miał akceptowalny profil bezpieczeństwa. Mielotoksyczność stwierdzona podczas leczenia niraparibem i związana z nią konieczność redukcji dawki lub wstrzymania podania leku nie miały



Fot. Cezary Aszkiewicz/AG

dr hab. Anita Chudecka-Głaz: *Po półtora roku leczenia bez objawów progresji pozostawało aż 50 proc. pacjentek leczonych niraparibem vs 16 proc. w grupie placebo*

Zbyt późne wykrywanie

Rak jajnika jest ósmym najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, charakteryzującym się wysoką śmiertelnością. Na świecie co roku zapada na niego 295 tys. kobiet, a 185 tys. umiera z jego powodu. Wysoki odsetek zgonów kobiet z rakiem jajnika ma związek głównie z tym, że z powodu mało charakterystycznych objawów jest on wykrywany późno, przeważnie w stadium zaawansowanym⁵. W Polsce notuje się rocznie blisko 3,5 tys. zachorowań na nowotwór złośliwy jajnika⁶. Niestety, aż w 70 proc. przypadków guz jest wykrywany, gdy choroba jest już rozsiana w jamie brzusznej, co znacząco utrudnia skuteczne leczenie².

wpływu na śmiertelność – podsumowuje dr hab. Anita Chudecka-Głaz.

Niraparib jest lekiem refundowanym w 13 krajach Europy w terapii podtrzymującej u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Firma GSK podjęła starania o refundację w ramach programu lekowego również w Polsce. Na razie możliwe jest złożenie wniosku o terapię ratunkową z udziałem niraparibu (procedura RDTL).



Partner publikacji

Piśmiennictwo

1. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164.
2. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie.
3. Ledermann J et al., Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer, 2012.
4. Coleman R et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, 2017.
5. WorldwideCancerData.WorldCancerResearchFund.<https://www.wcrf.org/dietand-cancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>, [dostęp: sierpień 2020].
6. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/>, [dostęp: sierpień 2020].



Fot. istockphoto

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych lub do podmiotu odpowiedzialnego za produkt, którego zgłoszenie dotyczy. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl. GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: 22 576 90 00, fax: 22 576 90 01, pl.gsk.com. Treści zamieszczone w materiale mają wyłącznie charakter informacyjny i nie mogą zastąpić konsultacji lekarza, do którego należy ostateczna decyzja o sposobie i zakresie stosowanego leczenia. NP-PL-NRP-PRSR-200001, sierpień 2020