

EFFETTI AVVERSI DA INIBITORI DI PARP

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

La terapia mirata o Targeted Therapy è una strategia farmacologica che si basa sulla possibilità di colpire in maniera selettiva e specifica le cellule tumorali mediante l'inibizione delle molecole responsabili della crescita, della diffusione incontrollata, della capacità di sopravvivere alla chemioterapia e alla radioterapia e di stimolare la produzione di nuovi vasi sanguigni. Lo studio di alcuni aspetti della biologia tumorale (fattori di crescita e segnali di trasduzione, invasività e angiogenesi, apoptosi, ciclo cellulare, sistemi di controllo della fedeltà di replicazione del DNA) ha fornito nuove indicazioni per l'ideazione di farmaci che interferiscano direttamente con eventi chiave della cellula neoplastica, con maggiore selettività per il tumore. Questo approccio selettivo oltre a mirare ad una maggiore efficacia curativa, migliora il profilo di tollerabilità rispetto alle terapie antineoplastiche convenzionali, poiché risparmia le cellule normali dell'organismo dai trattamenti terapeutici. Tra i target di maggiore interesse farmacologico vanno annoverati quelli coinvolti nei sistemi di riparazione del DNA. L'instabilità del materiale genetico di una cellula tumorale infatti richiede un intervento continuo degli enzimi deputati alla riparazione. Capostipite di quest'approccio terapeutico è la poli-ADP-ribosio polimerasi-1 (PARP-1), una delle proteine coinvolte in alcuni processi tra cui la riparazione del DNA e l'apoptosi. PARP-1 è localizzata nel nucleo cellulare, ed è costituita da 6 domini, i più importanti sono il dominio N-terminale, responsabile del legame al DNA, un dominio centrale detto di automodificazione, che regola l'attività enzimatica, e il dominio catalitico posto all'estremità C-terminale della proteina. Il sito attivo della proteina è costituito da una sequenza comune a tutti i membri della famiglia delle PARP, denominata ADP-ribosiltransferasi, di cui PARP-1 è il capostipite. Questo enzima è coinvolto in molte funzioni biologiche, quali, ad esempio, la regolazione dell'espressione dei geni e la proliferazione, l'omeostasi e l'apoptosi cellulare. Interviene inoltre nei processi infiammatori e nel metabolismo della nicotinammide adenina dinucleotide (NAD⁺). Proprio sfruttando il NAD⁺ come substrato, PARP-1 svolge il suo ruolo principale di segnalatore dei danni al DNA e di reclutamento degli enzimi deputati alla riparazione del materiale genetico, mediante la costruzione, su opportune proteine (istoni, topoisomerasi ecc.), di polimeri di ADP-ribosio (PAR). La poli-ADP-ribosilazione modifica le proprietà chimico-fisiche di queste proteine, innescando la cascata di eventi che porta alla riparazione del DNA. Uno degli obiettivi della ricerca negli ultimi anni è stato, definire dei composti che fossero in grado di inibire l'attività enzimatica di PARP. Tra gli inibitori di PARP finora sottoposti a sperimentazione clinica avanzata (fase III) e di maggiore impiego sia in monoterapia che in associazione, abbiamo Olaparib, Rucaparib e Niraparib.

Olaparib è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che rispondono (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino. Lo studio registrativo di olaparib (SOLO-2) è un trial randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di Fase III, finalizzato a definire l'efficacia di olaparib come monoterapia di mantenimento rispetto al placebo, nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivante o ricorrente platino-sensibile con mutazione gBRCA (BRCAm) (1). Il trial ancora in corso, ha randomizzato 295 pazienti con mutazioni documentate della linea germinale di BRCA1 o BRCA2 che avevano ricevuto almeno 2 precedenti cicli di chemioterapia a base di platino e che risultavano in risposta completa o parziale. Le pazienti idonee sono state randomizzate per la somministrazione delle compresse di olaparib due volte al giorno o delle compresse di placebo due volte al giorno.

Niraparib (2) è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. Niraparib è il primo inibitore della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) 1 e 2 approvato in Europa che non richiede test per verificare la presenza di mutazioni del gene BRCA o di altri biomarcatori. Lo studio registrativo di niraparib (il trial NOVA) è uno studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, che ha arruolato 553 pazienti di età ≥ 18 anni (3). Le pazienti arruolate, venivano assegnate prospetticamente a due coorti indipendenti in base alla presenza/assenza della mutazione germinale del g-BRCA: 203 pazienti alla coorte g-BRCA mutate e 350 pazienti alla coorte g-BRCA NON mutate. All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate 2:1 a ricevere niraparib 300 mg/die o placebo in cicli continui di 28 giorni, entro 8 settimane dalla fine della chemioterapia a base di platino, fino a: progressione, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o perdita al follow-up.

Rucaparib (4) è indicato per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino. Ariel 2 e 3 sono i trial rispettivamente di fase II e III che hanno portato all'approvazione del rucaparib per tali indicazioni (5;6). Sono attualmente in corso di sperimentazione clinica altri due inibitori di PPAR il Veliparib e il Talazoparib. Le proprietà farmacocinetiche dei singoli farmaci sono riassunti nella seguente tabella.

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEGLI INIBITORI DI PARP					
	Enzimi coinvolti nel metabolismo	Effetti degli inibitori di PPAR sugli altri farmaci	Effetti di altri farmaci sugli inibitori di PPAR	Effetti sui trasportatori epatici e renali	Farmacocinetica
RUCAPARIB ^{5;7;8}	È metabolizzato prevalentemente da CYP2D6 e da CYP1A2 e in misura minore da CYP3A4	È un moderato inibitore di CYP1A2 e un lieve inibitore di CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A*	Non è noto alcun effetto clinicamente significativo	Inibisce MATE1 e MATE2-K; moderato effetto inibitorio su OCT1	Cmax 1-9h T ½ 17 h
OLAPARIB ^{9; 10}	È metabolizzato prevalentemente da CYP3A4	Inibisce il CYP3A* e induce il CYP2B6	Gli inibitori del CYP3A aumentano l'AUC di olaparib; gli induttori del CYP3A riducono l'AUC	Inibisce OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2-K	Cmax 1-5 h T ½ 14-9 h
NIRAPARIB ^{11;12;13}	Subisce idrolisi dell'ammide catalizzata da carbossilesterasi	Ha un effetto trascurabile sugli enzimi CYP450	Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con niraparib	Nessuna interazione nota con i principali trasportatori epatici o renali	T ½ 36h Cmax 3h

Tossicità ematologica

La tossicità ematologica è un effetto di classe comune, eventi di mielosoppressione (anemia, neutropenia e trombocitopenia) tendono generalmente a manifestarsi precocemente, subito dopo l'inizio del trattamento, con remissione dei sintomi solo dopo alcuni mesi. L'anemia rappresenta uno degli effetti avversi più frequenti, e dall'analisi sulla tollerabilità e sulla sicurezza, nei 3 studi di fase III, è emerso che, il 50% delle pazienti del gruppo niraparib, il 44 % del gruppo olaparib e il 37% circa delle pazienti del gruppo rucaparib ha sviluppato anemia di qualsiasi grado. Eventi di intensità di grado 3 o 4 (stabiliti attraverso la scala per la valutazione della gravità degli eventi avversi) si sono verificati nel 25 % delle pazienti trattate con niraparib, mentre percentuali più basse si sono osservate invece per le pazienti trattate con olaparib (19%) o rucaparib (19%) (1;3;5). Dall'analisi degli studi registrativi è inoltre emerso che le pazienti trattate con niraparib, olaparib e rucaparib sono state a maggior rischio di sviluppare neutropenia. Il 18-30% circa delle pazienti ha sviluppato neutropenia di qualsiasi grado, mentre neutropenia di grado 3 o 4 ha interessato il 20% delle pazienti trattate con niraparib rispetto al 7% con rucaparib e al 5% olaparib. Anche la trombocitopenia è uno degli effetti collaterali più frequenti in pazienti in terapia con inibitori PARP. Il 60% circa delle pazienti che assumevano niraparib ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado mentre il 34% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nel braccio rucaparib il 14% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado lieve, mentre solo il 5% ha

sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nello studio SOLO2 gli eventi trombocitopenici sono stati il 14%, e prevalentemente di grado 1 e 2; soltanto l'1% ha presentato trombocitopenia di grado moderato/grave (3/4).

Tossicità gastrointestinale

Tutti i farmaci inibitori di PARP possono determinare tossicità gastrointestinale. Tra gli eventi avversi di maggiore frequenza ed importanza sono stati riportati la nausea, il vomito e la diarrea. La nausea è stata osservata generalmente molto precocemente, con comparsa entro il primo mese di trattamento. La nausea ha interessato il 76% delle pazienti trattate con olaparib, il 75% delle pazienti nel braccio rucaparib e il 74% delle pazienti trattate con niraparib. Si trattava per la maggior parte di casi di lieve entità (grado 1-2), solo il 3-4% delle pazienti ha sviluppato nausea di grado 3 o 4 (1;3;5). Sia la nausea che il vomito sono stati riportati come episodi intermittenti nella maggior parte delle pazienti e possono essere gestiti con l'interruzione della somministrazione, riduzione della dose e/o terapia antiemetica. Altri effetti collaterali gastrointestinali segnalati meno frequentemente sono stati costipazione, diarrea, dolori addominali e dispepsia.

Tossicità renale

Un altro evento avverso comune che si verifica con gli inibitori di PARP è l'aumento della creatinemia. Aumenti della creatinina sierica, prevalentemente di grado lieve (grado 1 o 2), sono stati osservati nel 15% delle pazienti entro le prime settimane di trattamento con rucaparib. Quattro pazienti (0.4%) hanno riferito una reazione di grado 3. Gli aumenti della creatinina con il trattamento con rucaparib possono essere dovuti all'inibizione dei trasportatori renali MATE1 e MATE2-K. Come per il rucaparib, anche per l'olaparib vi è un ipotetico rischio di tossicità renale, rappresentata anche in questo caso da aumentati livelli di creatinina sierica. È stato descritto nello studio SOLO2 un aumento della creatinina, di grado 1 o 2 nell'11% delle pazienti, nessun evento di grado 3 o 4 è stato registrato. L'1% dei randomizzati nel gruppo placebo ha invece manifestato aumenti significativi della creatinina sierica, episodi di intensità moderata/grave (grado 3 o 4) (14).

Affaticamento

L'affaticamento è un effetto di classe comune negli inibitori di PARP. Il 59-69% circa delle pazienti ha manifestato affaticamento di qualsiasi grado, mentre eventi di grado 3 o superiore sono stati osservati nell'8% di coloro che avevano ricevuto niraparib, nel 7% dei riceventi rucaparib, e nel 4% delle pazienti che hanno assunto olaparib (1;3;5).

Neurotossicità

I sintomi neurologici non sono tra gli eventi avversi comunemente associati all'uso degli inibitori PARP, tuttavia è opportuno non escluderne il verificarsi. Nei pazienti che hanno ricevuto inibitori di PARP sono stati

descritti principalmente cefalea e insonnia. Questi sintomi sono generalmente lievi ma possono avere un impatto sostanziale sulla qualità della vita dei pazienti. Dall'analisi dei trial la cefalea è stata riportata nel 26% delle pazienti trattate con niraparib, nel 25% delle pazienti trattate con olaparib e nel 18% di coloro che erano sottoposte a terapia con rucaparib. L'insonnia è stata segnalata maggiormente nelle pazienti in trattamento con niraparib il 24%, seguito dal 14% delle pazienti che hanno assunto rucaparib e dal 6% del gruppo olaparib. Sono stati segnalati anche casi di vertigini nel 17% delle pazienti trattate con niraparib, nel 15% di quelle trattate con rucaparib e nel 13% di quelle trattate con olaparib.

Tossicità respiratoria

Poco frequenti e di lieve gravità sono stati gli effetti collaterali riportati a carico dell'apparato respiratorio. La dispnea è stata segnalata nel 19% delle pazienti del gruppo niraparib, nel 7% delle pazienti trattate con rucaparib e nel 12% delle pazienti del gruppo olaparib. Gli episodi sono stati prevalentemente di grado 1 o 2, solo nell'1% delle pazienti si sono verificati eventi di intensità di grado 3. La comparsa della tosse ha interessato il 18 e il 15% delle pazienti trattate rispettivamente con niraparib e olaparib e il 16% di coloro che nello studio ARIEL 3 erano nel braccio rucaparib. Sono state segnalate infezioni del tratto respiratorio superiore nell'11% delle pazienti che hanno assunto rucaparib e nasofaringite di grado lieve nell'11% dei pazienti randomizzati nei bracci niraparib ed olaparib. La maggior parte degli eventi è stata di entità lieve e responsiva alla terapia standard con antistaminici. La polmonite, inclusi eventi ad esito fatale, è stata riportata in <1.0% delle pazienti che nel trial SOLO-2 sono state randomizzate a ricevere olaparib. I casi segnalati di polmonite non presentavano un quadro clinico costante e la loro definizione era complicata dalla presenza di diversi fattori predisponenti (tumore maligno e/o metastasi ai polmoni, pneumopatia sottostante, anamnesi positiva per tabagismo e/o precedente chemioterapia e radioterapia).

Tossicità muscoloscheletrica

La tossicità muscoloscheletrica e del tessuto connettivo sono comuni a diversi tipi di farmaci antineoplastici. Artralgia e mal di schiena sono stati riportati nell'11-15% delle pazienti, tuttavia solo nell'1% si sono verificati eventi di intensità di grado 3 o superiore. Sebbene gli episodi di tossicità cutanea siano ricollegabili all'uso di tutti e tre gli inibitori di PARP, solo lo studio ARIEL ha specificamente catalogato le tossicità associate alla somministrazione di rucaparib. Reazioni di fotosensibilità sono stata segnalate nel 17% delle pazienti come reazioni cutanee di basso grado (grado 1 o 2) e da 2 pazienti (0,2%) come reazione \geq grado 3. Rash cutaneo ed edema periferico si sono verificati rispettivamente nel 12% e nel 10% dei pazienti sottoposti a trattamento attivo con questi farmaci. Tuttavia, gli eventi avversi significativi sono risultati poco frequenti.

Cardiotossicità

Tra gli inibitori PARP il niraparib è quello più comunemente associato al rischio di cardiotossicità, costituita prevalentemente da ipertensione, tachicardia e palpitazioni. Sul totale dei 546 pazienti arruolati nello studio NOVA, nel 19% di coloro che erano stati randomizzati nel braccio niraparib sono stati riscontrati casi di ipertensione di qualsiasi grado, rispetto a solo il 5% del gruppo placebo. L'ipertensione di grado 3/4 si è verificata nell'8.2 % delle pazienti. La maggior parte dei casi sono risultati non gravi e responsivi a terapia antipertensiva, solo poco più dell'1% dei pazienti ha richiesto la sospensione del trattamento. Ad oggi non è nota con certezza l'eziopatogenesi dell'ipertensione, anche se alcuni studi sembrano ipotizzare una interferenza con i trasportatori della dopamina, noradrenalina e della serotonina.

Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta

Poiché il meccanismo principale dell'inibizione di PARP coinvolge l'interferenza con le vie di riparazione del DNA, le neoplasie secondarie, come la sindrome mielodisplastica (MDS) e la leucemia mieloide acuta (AML), sono eventi avversi gravi che richiedono l'interruzione del trattamento e complica qualsiasi ulteriore trattamento. Fortunatamente, entrambi questi gravi eventi avversi compaiono solo raramente con un'incidenza dello 0.5% -1.4% e di solito dopo un trattamento a lungo termine. Nello studio ARIEL3, l'incidenza di MDS/AML in corso del trattamento nelle pazienti che hanno ricevuto rucaparib è stata dello 0.8%. Sebbene non siano stati segnalati casi durante il trattamento nelle pazienti che hanno ricevuto placebo, è stato segnalato un caso in una paziente trattata con placebo durante il follow-up di sicurezza a lungo termine.

CONCLUSIONI

Gli inibitori di PARP sono una nuova classe di farmaci chemioterapici che hanno trasformato il panorama oncologico. Sebbene gli inibitori di PARP abbiano un profilo di tossicità comune, i singoli inibitori di PARP presentano eventi avversi unici che richiedono una conoscenza approfondita delle specifiche tossicità, nonché conoscenze sulla personalizzazione del regime di dose, pertanto il monitoraggio post marketing risulta essenziale per l'individuazione di nuovi eventi avversi soprattutto in questa particolare categoria di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. 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: 1274–84.
2. Monk BJ, Herzog TJ, Tewari KS. Evolution of chemosensitivity and resistance assays as predictors of clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 4717–28.
3. 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.
4. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–08.
5. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. 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.
6. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 75–87.
7. Shapiro GI, Kristeleit RS, Burris HA, et al. Pharmacokinetic study of rucaparib in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; published online May 25.
8. Clovis Oncology. Full prescribing information for rubraca (rucaparib) 2018. <http://clovisoncology.com/media/1094/rubraca-prescribing-info.pdf>.
9. AstraZeneca. Full prescribing information for Lynparza (olaparib). http://www.azpicentral.com/pi.html?product=lynparza_tb&country=us&popup=no
10. Plummer, R., Swaisland, H., Leunen, K. et al. Olaparib tablet formulation: effect of food on the pharmacokinetics after oral dosing in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015, 76: 723–29.
11. Zhang Z-Y, Kansra V, van Andel L, et al. Characterization of absorption, metabolism, and elimination of niraparib, an investigational poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitor, in cancer patients. *Clin Ther* 2017; 39 (suppl 8): e7–8.
12. Tesaro. Full prescribing information for Zejula (niraparib). <https://www.zejula.com/prescribing-information>
13. Moore K. The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81: 497–503.