

SICUREZZA E GESTIONE DELLA MONOTERAPIA CON NIRAPARIB NEGLI STUDI CLINICI SUL CANCRO OVARICO

a cura della Dott.ssa Giulia Pingitore

- Questo lavoro discute gli eventi avversi associati a niraparib e la loro gestione per mantenere l'efficacia del trattamento, al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti.
- Il niraparib ha mostrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza libera da progressione, indipendentemente dallo stato dei biomarker, in pazienti con carcinoma epiteliale ovarico avanzato.
- Gli eventi avversi emersi dal trattamento con niraparib hanno portato all'interruzione della dose nel 62-80%, e a riduzioni della dose nel 47-71%.
- Una dose iniziale individualizzata (determinata dal peso corporeo al basale e dalla conta piastrinica) di niraparib ha dimostrato un profilo di sicurezza migliore mantenendo l'efficacia.
- Principali eventi avversi ematologici: trombocitopenia, anemia, leucopenia.
- Eventi avversi non ematologici: disturbi gastrointestinali, insonnia, ipertensione, affaticamento, vomito, dispepsia, palpitazioni.

INTRODUZIONE

Il trattamento standard per il cancro epiteliale ovarico di nuova diagnosi è la chirurgia citoreducente e la chemioterapia a base di platino. Nonostante una risposta positiva iniziale, il 70-80% dei pazienti andrà incontro a recidiva della malattia entro 2 anni dal completamento della terapia di prima linea.¹ L'introduzione degli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP), un regolatore chiave nella riparazione del danno al DNA, ha migliorato significativamente le opzioni terapeutiche per il cancro epiteliale ovarico avanzato.^{1,2}

Il niraparib è un PARP inibitore che ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione come terapia di mantenimento in numerosi studi clinici con una tossicità gestibile,³⁻⁶ che ha portato all'approvazione per l'uso clinico.^{7,8} È stato approvato per la prima volta dalla Food and Drug Administration (FDA)⁷ e dalla European Medicines Agency (EMA)⁸ nel 2017, come trattamento di mantenimento del carcinoma epiteliale ovarico ricorrente dopo una risposta completa/parziale alla

chemioterapia a base di platino. Nel 2020, niraparib è stato approvato (FDA/EMA) come terapia di mantenimento di prima linea nei pazienti con carcinoma epiteliale ovarico avanzato (stadi 3 e 4 degli indicatori FIGO⁸) e che hanno avuto una risposta completa/parziale alla chemioterapia a base di platino.⁹⁻¹¹ L'approvazione da parte della FDA di niraparib come terapia di mantenimento di seconda linea è stata recentemente modificata per includere solo i pazienti con mutazione deleteria, o mutazione deleteria sospetta, di BRCA.¹² Il trattamento con niraparib ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (nonostante gli eventi avversi), indipendentemente dallo stato dei biomarker, nei pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato che hanno risposto alla chemioterapia a base di platino.⁹⁻¹¹

EVENTI AVVERSI CORRELATI AGLI INIBITORI PARP

Nei trial clinici, molti eventi avversi riportati con l'uso di niraparib si verificano tra gli inibitori PARP come classe di farmaci¹³ e sono associati a effetti on- e off-target.¹⁴ Gli eventi avversi ematologici sono quelli più comunemente riportati ma si verificano frequentemente anche disturbi gastrointestinali.¹³⁻¹⁵ Inoltre circa il 10-25% dei pazienti che hanno ricevuto la terapia di mantenimento con inibitori PARP, sperimenta anche eventi avversi neurologici, tra cui insonnia o cefalea; tuttavia, questi ultimi sono generalmente di basso grado.¹⁴ Alcuni eventi avversi correlati agli inibitori PARP sono riportati più frequentemente con particolari agenti¹⁶, ad esempio ipertensione e tachicardia con niraparib¹⁷⁻¹⁹ e aumenti transitori degli enzimi epatici con rucaparib.^{14,17-20} Gli eventi avversi cardiovascolari come l'ipertensione sono probabilmente spiegati dagli effetti off-target di niraparib dell'inibizione dei trasportatori di dopamina, noradrenalina e serotonina.¹⁴ Poiché ciascun inibitore di PARP ha diverse affinità di legame per PARP1, PARP2 e PARP3, gli effetti on-target dell'inibizione di PARP possono variare tra i farmaci di questa classe.¹⁹ Le differenze negli effetti sistemici di questi farmaci probabilmente contribuiscono anche a variazioni nei loro profili di sicurezza. Ad esempio, niraparib viene metabolizzato principalmente dalle carbossilesterasi in un metabolita inattivo che successivamente subisce glucuronidazione, mentre olaparib e rucaparib vengono metabolizzati principalmente attraverso il metabolismo ossidativo epatico.²¹ Tutti vengono eliminati prevalentemente attraverso le vie epatobiliare e renale.²¹⁻²⁴ Inoltre, niraparib non sembra avere effetti di induzione o inibizione dell'enzima citocromo P450,⁷ e non presenta alcuna controindicazione elencata nelle informazioni sulla prescrizione per l'uso concomitante con altri induttori o inibitori del suddetto enzima. A differenza di altri inibitori della PARP, niraparib non necessita di modifiche della dose in questo contesto.²¹ Questa differenza nel metabolismo rispetto a rucaparib e olaparib potrebbe spiegare i potenziali effetti sui livelli degli enzimi epatici. Aumenti della creatinina sono stati descritti nel 11-15% dei pazienti trattati con rucaparib e olaparib a causa degli effetti on-target sui

trasportatori renali che secernono creatinina; tuttavia, questi non sono solitamente associati a danno renale.¹⁹ In particolare, niraparib non è stato associato a livelli elevati di creatinina sierica.¹⁹

TRIAL CLINICI DEL NIRAPARIB E SICUREZZA

Il programma di sviluppo clinico per niraparib nel carcinoma ovarico epiteliale avanzato comprende cinque studi pivotali: PRIMA/ENGOT OV26/GOG 3012 ([NCT02655016](#))³ e PRIME ([NCT03709316](#))⁶ su niraparib come trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti responsive al platino³; NOVA/ENGOT OV16 ([NCT01847274](#))⁴ e NORA ([NCT03705156](#))⁵ su niraparib come trattamento di mantenimento nella malattia ricorrente platino-sensibile; e lo studio QUADRA (solo USA; [NCT02354586](#))³ sul trattamento con niraparib in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale in fase avanzata.

Eventi avversi di qualsiasi grado emergenti dal trattamento si sono verificati in quasi tutti i pazienti ($\geq 99\%$) trattati con niraparib, con eventi di grado ≥ 3 nel 51-74% dei pazienti. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 18-43% dei pazienti in tutti gli studi, mentre eventi avversi fatali emergenti dal trattamento si sono verificati in $\leq 1\%$ dei pazienti complessivi. In tutte le linee terapeutiche, gli eventi avversi emersi dal trattamento hanno portato all'interruzione nel 7-12% dei pazienti nel contesto di mantenimento di prima linea, nel 4-15% dei pazienti come terapia di mantenimento ricorrente e nel 21% dei pazienti come trattamento di ultima linea. Lo studio PRIMA ha valutato prospetticamente l'uso di una dose iniziale individualizzata di niraparib. Il trial è iniziato con tutti i pazienti che ricevevano una dose iniziale fissa di 300 mg una volta al giorno, ma è stato modificato dopo aver raggiunto il 65% di arruolamenti (nel novembre 2017) per ammettere una dose iniziale individualizzata: 200 mg una volta al giorno per i pazienti con peso corporeo < 77 kg o conta piastrinica al baseline $< 150.000/\mu\text{L}$; 300 mg una volta al giorno con peso corporeo ≥ 77 kg e conta piastrinica al baseline $\geq 150.000/\mu\text{L}$.³ Questo regime era stato determinato in un'analisi retrospettiva dello studio NOVA²⁵, ed era stato incorporato anche nello studio NORA⁵.

Lo studio PRIME ha utilizzato una dose iniziale personalizzata fin dall'inizio dello studio.⁶ Lo studio QUADRA ha utilizzato una dose iniziale fissa per tutta la durata.²⁶ I pazienti che hanno ricevuto la dose iniziale individualizzata di niraparib nello studio PRIMA hanno avuto meno eventi avversi di grado ≥ 3 nonché un minor numero di interruzioni e riduzioni della dose rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una dose iniziale fissa²⁷; tuttavia, l'efficacia è stata mantenuta. I tassi di grado ≥ 3 e di eventi avversi gravi erano relativamente bassi nello studio NORA, in cui la maggior parte dei pazienti randomizzati al niraparib ha ricevuto una dose iniziale individualizzata, così come nello studio PRIME, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale individualizzata.

Un'analisi post-hoc di QUADRA ha inoltre rafforzato il valore della conta piastrinica al baseline e del peso corporeo, osservando risultati simili.²⁶

Nel PRIMA, la valutazione post-hoc del profilo di sicurezza di niraparib in pazienti con cancro ovarico *BRCA* wild-type o *BRCA* mutato, ha mostrato un'incidenza simile di ogni grado, grado ≥ 3 , ed eventi avversi gravi emergenti dal trattamento sull'intera popolazione, con trend comparabili.^{28,29}

All'interno dei sottogruppi *BRCA* wild-type e *BRCA* mutati, i pazienti che ricevevano una dose iniziale individualizzata avevano un profilo di sicurezza migliore rispetto ai pazienti che ricevevano una dose iniziale fissa. L'efficacia complessiva e la QoL sono state mantenute in ciascun sottogruppo.^{28,29}

Nel PRIMA, dalle analisi post-hoc per età, non sono state riscontrate differenze rilevanti nei profili degli eventi avversi (<65 vs ≥ 65 e <75 vs ≥ 75 anni).³⁰ Nel NOVA, la frequenza e la gravità degli eventi avversi erano simili nei pazienti di età <70 e ≥ 70 anni.³¹ I dati di sicurezza a lungo termine dal trial NOVA hanno confermato che niraparib è ben tollerato con appropriate modifiche della dose.^{32,33}

Gli eventi avversi che hanno portato a riduzioni della dose erano più alti nel primo mese e hanno continuato a diminuire fino al quarantottesimo mese; le interruzioni della dose seguiva un andamento simile. Le interruzioni dovute ai più comuni eventi avversi emergenti dal trattamento ematologico, quali trombocitopenia, anemia e neutropenia, erano basse, rimanendo <5% in tutti gli intervalli di tempo.³² Un'analisi simile dello studio NORA ha mostrato che la maggior parte degli eventi avversi si sono verificati principalmente nel primo mese di trattamento e decrescevano sostanzialmente in seguito a modifiche della dose.³⁴

EVENTI AVVERSI EMATOLOGICI

Gli eventi avversi più comuni emersi dal trattamento associati a niraparib negli studi PRIMA, PRIME, NOVA, NORA e QUADRA erano ematologici, tra cui: trombocitopenia, anemia, neutropenia e leucopenia.

Trombocitopenia di grado ≥ 3 (diminuzione della conta piastrinica), anemia, neutropenia (diminuzione della conta dei neutrofili) erano riportate nel >10% (e fino al 34%) dei pazienti all'interno dello studio di popolazioni.³⁻⁶ Gli eventi avversi ematologici emergenti dal trattamento tendono a verificarsi durante i primi 3 mesi di trattamento con niraparib e non sono cumulativi se gestiti con appropriate modifiche della dose.^{13, 32, 33}

Nel NOVA, gli eventi avversi ematologici complessivi (anemia, neutropenia e trombocitopenia) si sono verificati principalmente nel primo anno di trattamento con niraparib e diminuivano successivamente (l'incidenza dal 1° al 6° mese era del 28% vs 8% per l'anemia, e del 14% vs 1% per la neutropenia)³³. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi avversi ematologici di grado ≥ 3 , era di 23, 85 e 29 giorni,

rispettivamente per trombocitopenia, anemia e neutropenia. Tuttavia, con strategie di gestione adeguate, questi avevano un tempo di risoluzione di 10, 8 e 13 giorni, rispettivamente. Inoltre, tali eventi hanno portato a riduzioni della dose, rispettivamente nel 40%, 19% e 9% dei pazienti e a interruzioni della dose nel 38%, 20% e 15%; le interruzioni variavano tra l'1% e il 3% dei pazienti. Nel complesso, l'incidenza degli eventi avversi ematologici di grado ≥ 3 diminuiva dal primo anno di trattamento in poi.³³

Questi risultati suggeriscono che una dose iniziale individualizzata è utile per mitigare i potenziali effetti del trattamento con niraparib sull'emocromo.^{5,6}

Gli eventi avversi ematologici potrebbero destare particolare preoccupazione nei pazienti anziani affetti da cancro a causa della diminuzione delle riserve ematopoietiche.^{31,35} Nello studio NOVA, l'incidenza degli eventi complessivi di mielosoppressione non ha mostrato differenze correlate all'età nei pazienti di età <70 e ≥ 70 anni (rispettivamente 76% e 79%). I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 nei pazienti di età ≥ 70 anni trattati con niraparib sono stati trombocitopenia (34%), neutropenia (16%) e anemia (13%).³¹

La sindrome mielodisplastica e la leucemia mieloide acuta sono eventi ematologici rari associati alla terapia con inibitori PARP,¹⁴ con un'incidenza $<1,5\%$ nelle segnalazioni iniziali per i pazienti trattati con niraparib nel PRIMA (0,2%), PRIME (0,8%), NOVA (1,4%) e studi QUADRA (0,2%).^{3,4,6,13} Un caso fatale non classificato di leucemia acuta correlata al trattamento è stato segnalato dopo il cut-off primario, nello studio NORA.^{5,6}

Con un follow-up a lungo termine e la somministrazione di terapie successive nello studio NOVA, il 3,5% (13/367) dei pazienti trattati con niraparib hanno sviluppato sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta, rispetto all'1,7% (3/179) dei trattati con placebo. Inoltre, è stato riscontrato un rischio più elevato di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta nei sottogruppi germinale BRCA mutato vs non-germinale BRCA mutato (69% e 31%, rispettivamente).³³

Valutazione, monitoraggio e gestione

Esistono diverse raccomandazioni per il monitoraggio e la gestione degli eventi avversi ematologici,²⁰ ³⁷ questi includono raccomandazioni riguardanti l'inizio del trattamento, il monitoraggio degli eventi avversi e la gestione del paziente. Per quanto riguarda l'inizio del trattamento, il foglietto illustrativo di niraparib raccomanda di non iniziare il trattamento finché i pazienti non si siano ripresi dalla tossicità ematologica causata dalla precedente chemioterapia (grado ≤ 1). Nel mantenimento, il trattamento con niraparib deve iniziare non oltre 12 settimane dopo l'ultimo regime contenente platino, e non oltre 8 settimane dopo in caso di recidiva di cancro epiteliale ovarico. Per monitorare la tossicità ematologica, gli emocromi dovrebbero essere effettuati settimanalmente per il primo mese,

mensilmente per i successivi 11 mesi e poi periodicamente, e mitigati con modifiche della dose ove necessario. I pazienti dovrebbero essere avvisati di rivolgersi al proprio medico se si manifesta uno dei seguenti sintomi: debolezza, sensazione di stanchezza, febbre, perdita di peso, infezioni frequenti, lividi, sanguinamento facile, mancanza di respiro e sangue nelle urine o nelle feci. Inoltre, i risultati di laboratorio di una bassa conta delle cellule del sangue o la necessità di trasfusioni di sangue potrebbero indicare tossicità ematologica o sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta. Il trasferimento in ematologia dovrebbe essere considerato per i pazienti con citopenia persistente (cioè, la tossicità non si risolve entro 4 settimane) o risultati anormali dell'emocromo completo per biopsia/aspirato del midollo osseo e campione di sangue per la citogenetica per escludere la sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta.¹⁴ Se la sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta viene confermata, il trattamento con niraparib deve essere interrotto.

EVENTI AVVERSI GASTROINTESTINALI

Negli studi pivotali su niraparib nel cancro epiteliale ovarico in stadio avanzato, si sono verificati frequentemente disturbi gastrointestinali, ma generalmente di basso grado. L'incidenza degli eventi di grado ≥ 3 è stata $<5\%$, ad eccezione di QUADRA in cui è stata $<10\%$ (i pazienti riportavano però carcinoma ovarico epiteliale in fase tardiva).³⁻⁶ Negli studi sul cancro epiteliale ovarico, gli eventi avversi di qualsiasi grado segnalati più frequentemente sono stati nausea, vomito e costipazione, verificatisi rispettivamente nel 45-74%, 20-45% e 21-40% dei pazienti; la diarrea (di qualsiasi grado) è stata segnalata nel 9-19% dei pazienti.³⁻⁶ Nel NOVA, questi eventi tendevano a verificarsi precocemente e a diminuire nel corso dei primi 3 mesi. L'incidenza di nausea e vomito si riduceva notevolmente tra il primo e il secondo mese con niraparib (62% vs 13% rispettivamente, e 20% vs 6%).³² Nello studio NOVA, modifiche del trattamento, comprese riduzioni della dose e interruzioni, si sono verificate in $<10\%$ dei pazienti.^{4 32 38} Ulteriori eventi avversi gastrointestinali frequenti di basso grado riportati con niraparib e altri inibitori di PARP includevano dolore o distensione addominale, diminuzione dell'appetito e dispepsia.¹⁴ Il dolore addominale è stato spesso segnalato nel placebo, probabilmente correlato alla malattia di base e alla sua progressione.¹⁴

Valutazione, monitoraggio e gestione

È importante monitorare regolarmente i pazienti su eventi avversi gastrointestinali, per consentire una diagnosi e l'intervento precoci.^{20 37} La somministrazione notturna di niraparib è un potenziale metodo per gestire la nausea/vomito.^{9,39} Il medico prescrittore può tenere in considerazione l'uso di antiemetici come metoclopramide, proclorperazina o prometazina 30 minuti prima della

somministrazione dell'inibitore di PARP, consigliare l'assunzione del cibo 30-60 minuti prima della somministrazione per prevenire l'emesi, e/o prescrivere benzodiazepine, steroidi, o altri farmaci, se necessario.¹⁴ Le linee guida per la terapia di supporto per la gestione dell'antiemesi possono fornire strategie aggiuntive.²⁰ Modificare la dieta ed evitare pasti abbondanti, così come la prescrizione di terapie con inibitori della pompa protonica, antidepressivi triciclici o procinetici possono essere utilizzati per gestire la dispepsia.¹⁴

ASTENIA

L'astenia/affaticamento è stata frequentemente segnalata, con un'incidenza di qualsiasi grado compresa tra il 25% e il 59%.³⁻⁶ Tuttavia, la maggior parte dei casi era lieve: l'astenia di grado ≥ 3 variava dall'1% all'8%³⁻⁶ e, nello studio NOVA, aveva un tempo mediano all'esordio di 34 giorni e una durata mediana di 17 giorni. Strategie terapeutiche di supporto che comprendono modifiche della dose si sono verificate in <7% dei pazienti (interruzione della dose 6%; riduzione della dose 5%); solo il 3% dei pazienti nello studio NOVA ha interrotto niraparib a causa dell'affaticamento.³⁸

Valutazione, monitoraggio e gestione

Interventi di supporto per l'affaticamento potrebbero includere esercizi fisici e regimi di forma fisica, consigli sul risparmio di energia durante le attività quotidiane, massaggi, terapia cognitivo comportamentale e altri approcci mente-corpo, nonché farmaci come psicostimolanti (ad esempio, metilfenidato).¹³ L'affaticamento può anche essere gestito con modifiche della dose come riduzioni e interruzioni della dose.

INSONNIA

L'insonnia (di qualsiasi grado) è stata segnalata nel 22-31% dei pazienti in tutti gli studi ed era generalmente di grado basso (grado ≥ 3 in $\leq 1\%$ dei pazienti).³⁻⁵

Valutazione, monitoraggio e gestione

Gli interventi di supporto per l'insonnia potrebbero includere l'educazione all'igiene del sonno, il trattamento cognitivo comportamentale e/o approcci farmacologici.¹⁴

IPERTENSIONE

Nel PRIMA, il 17% dei pazienti trattati con niraparib (rispetto al 7% del gruppo placebo) ha manifestato ipertensione di qualsiasi grado; il tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 è stato rispettivamente del 6% e

dell'1%.³ L'ipertensione di grado ≥ 3 è stata riscontrata nel 5% dei pazienti che hanno ricevuto una dose iniziale individualizzata di niraparib rispetto al 7% dei pazienti che hanno ricevuto una dose iniziale fissa.²⁷ Per la coorte con *BRCA* mutato, l'incidenza di ipertensione di grado ≥ 3 è stata del 9% e del 2% con la dose iniziale fissa di niraparib e con la dose iniziale individualizzata, rispettivamente, e del 5% rispetto al 7% per la coorte con *BRCA* wild- type.^{28,29}

Analisi retrospettive per età hanno mostrato che l'ipertensione di grado ≥ 3 era inferiore nei pazienti trattati con niraparib di età ≥ 65 anni rispetto a quelli di età < 65 anni (8% vs 5%, rispettivamente), ma simile nei pazienti di età ≥ 75 e < 75 anni. (6% contro 6%).³⁵ In particolare, il 37% dei pazienti randomizzati a niraparib nello studio PRIMA aveva una storia di ipertensione (rispetto al 40% nel braccio placebo). L'ipertensione viene segnalata come evento avverso negli studi clinici solo se peggiora rispetto alla basale. Nel PRIME è stata riportata un'incidenza di ipertensione simile (17% per niraparib vs 6% per il placebo; grado ≥ 3 , 5% vs 0%).⁶

Nel NOVA, il 19% dei pazienti trattati con niraparib (contro il 4% del gruppo placebo) ha manifestato eventi avversi di ipertensione di qualsiasi grado e l'8% era di grado ≥ 3 (contro il 2%).⁴ Le analisi retrospettive hanno mostrato che l'incidenza dell'ipertensione era simile nei pazienti di età ≥ 70 e < 70 anni (7% e 8%, rispettivamente).³¹ Nel complesso, il 31% dei pazienti nel braccio niraparib e il 28% nel braccio placebo avevano una storia di ipertensione; ancora una volta, questo è stato segnalato come evento avverso solo se peggiorava rispetto al basale. Nel NORA, l'incidenza di ipertensione di qualsiasi grado è stata dell'11% con niraparib (1% di grado ≥ 3) rispetto all'1% nel braccio placebo (nessun evento di grado ≥ 3).⁵ Nel QUADRA, solo il 5% dei pazienti trattati con niraparib ha riportato ipertensione come evento avverso (tutti gli eventi di grado 3)³; il 54% aveva una storia di ipertensione.

Valutazione, monitoraggio e gestione

Per monitorare l'ipertensione, la misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca devono essere effettuate settimanalmente per i primi 2 mesi, poi mensilmente per il primo anno e successivamente periodicamente, indipendentemente da un'anamnesi medica di ipertensione. I pazienti con disturbi cardiovascolari dovrebbero essere monitorati più attentamente, soprattutto quelli con insufficienza coronarica e aritmie cardiache. L'ipertensione può essere gestita con la prescrizione di farmaci antipertensivi e l'aggiustamento della dose di niraparib secondo necessità. È possibile seguire linee guida standard per la gestione dell'ipertensione.^{13,14}

TACHICARDIA

Nel NOVA, la tachicardia è stata segnalata in 38 (10%) pazienti trattati con niraparib e tutte le segnalazioni erano di gravità bassa (grado ≤ 2); quattro pazienti (1%) hanno subito l'interruzione del

trattamento ed un paziente (<1%) ha subito una riduzione della dose a causa dell'evento avverso.⁴ L'incidenza di tachicardia tra i pazienti trattati con niraparib è stata simile tra le popolazioni con mutazione *BRCA* e non *mutata* (9% e 11%, rispettivamente). Allo stesso modo, nel PRIME, il 15% dei pazienti ha riportato tachicardia rispetto al 4% dei pazienti trattati con placebo; non sono stati segnalati eventi di grado 3.⁶ Nel PRIMA, è stata osservata una differenza notevole nell'incidenza complessiva di tachicardia tra i pazienti trattati con una dose iniziale fissa e quelli trattati con una dose iniziale personalizzata di niraparib (10% vs 4%, rispettivamente).

Valutazione, monitoraggio e gestione

Le raccomandazioni per il monitoraggio e la gestione della tachicardia includono la revisione dell'anamnesi del paziente e l'esclusione di altre potenziali cause come l'ipertiroidismo. Se si sospetta un'aritmia o altre patologie cardiache come causa di tachicardia, i test di follow-up possono includere l'ECG, il monitoraggio Holter per 24-72 ore e un ECG per identificare eventuali anomalie strutturali o interruzioni del flusso sanguigno.⁴⁰

CONSIDERAZIONI CORRELATE PER LA CURA DEL PAZIENTE

Gli eventi avversi comuni associati a niraparib, inclusi sintomi gastrointestinali e affaticamento, sono spesso associati al cancro ovarico avanzato e possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita. Ove possibile, si dovrebbe evitare l'esacerbazione dei sintomi descritti.¹⁵ I pazienti dovrebbero essere informati sugli specifici eventi avversi gastrointestinali che potrebbero verificarsi e su come segnalarli, in modo che i farmaci di supporto e le modifiche della dose di niraparib possano essere introdotti precocemente.

I risultati di PRIMA hanno dimostrato che i pazienti con carcinoma ovarico epiteliale che ricevevano niraparib non hanno manifestato un peggioramento della loro qualità di vita correlata alla salute rispetto al placebo. I punteggi erano comparabili per niraparib e placebo indipendentemente dalla fascia di età (<65 o ≥65 anni, o <75 o ≥75 anni)³⁵ o dallo stato di mutazione *BRCA* nel PRIMA.^{28,29} Allo stesso modo, i pazienti con malattia ricorrente trattati con niraparib nel NOVA hanno avuto risultati riferiti dai pazienti simili a quelli che hanno ricevuto placebo; non ci sono state differenze significative tra i bracci di trattamento.⁴

In un'analisi post hoc dei dati NOVA, la tossicità ematologica (anemia, neutropenia e trombocitopenia) non ha avuto effetti negativi significativi sulla qualità di vita correlata alla salute.¹⁸ Inoltre, i pazienti trattati con niraparib in PRIMA e NOVA hanno trascorso più tempo senza sintomi o tossicità (TWiST),^{17,41} dimostrando che i pazienti trattati con niraparib mantengono una buona QoL. Nello

studio NOVA, niraparib si è rivelato utile rispettivamente nelle coorti con e senza mutazioni *BRCA* della *linea germinale*.

CONCLUSIONI

Sia gli studi clinici che le evidenze del mondo reale suggeriscono che niraparib ha un profilo di sicurezza prevedibile che è sostanzialmente simile a quello di altri inibitori PARP. L'assunzione di una dose iniziale individualizzata, insieme alla terapia di supporto e alle modifiche della dose, sembra mitigare gli eventi avversi senza compromettere l'efficacia. Una dose iniziale individualizzata, se assunta all'inizio del trattamento, potrebbe ridurre il verificarsi di alcuni eventi avversi. Inoltre, la somministrazione una volta al giorno di niraparib potrebbe apportare benefici a determinati pazienti; la somministrazione notturna può aiutare ad alleviare i sintomi gastrointestinali. Il metabolismo di niraparib attraverso le carbossilesterasi può potenzialmente ridurre le interazioni farmacologiche (drug-drug interaction), rispetto ad altri inibitori PARP. Nel complesso, la sicurezza di niraparib supporta la sua scelta come trattamento in monoterapia per pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio.

BIBLIOGRAFIA

1. Lorusso D, Ceni V, Daniele G, et al. Newly diagnosed ovarian cancer: which first-line treatment? *Cancer Treat Rev* 2020;91:102111. 10.1016/j.ctrv.2020.102111
2. Scott B. PARP inhibitors in advanced ovarian cancer: a review of long-term efficacy and survival rates. *EMJ Oncol* 2021;9:2–12.
3. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391–402. 10.1056/NEJMoa1910962
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. 10.1056/NEJMoa1611310
5. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2021;32:512–21. 10.1016/j.annonc.2020.12.018
6. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): a randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Gynecologic Oncology* 2022;166:S50–1. 10.1016/S0090-8258(22)01298-7
7. GlaxoSmithKline. ZEJULA (niraparib): US prescribing information. 2020. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s017b1edt.pdf [Accessed 9 Nov 2021].
8. GlaxoSmithKline. ZEJULA (niraparib): summary of product characteristics. 2020. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf [Accessed 16 Nov 2021].
9. GlaxoSmithKline. European Commission approves Zejula (niraparib) as first-line monotherapy maintenance treatment in advanced ovarian cancer. 2020. Available: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/european-commission-approves-zejula-niraparib-as-first-line-monotherapy-maintenance-treatment-in-advanced-ovarian-cancer> [Accessed 10 Mar 2021].
10. US Food and Drug Administration. FDA approves niraparib for HRD-positive advanced ovarian cancer. 2019. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-niraparib-hrd-positive-advanced-ovarian-cancer> [Accessed 10 Mar 2021].
11. US Food & Drug Administration. Niraparib (ZEJULA); 2017. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/niraparib-zejula> [Accessed 10 Mar 2021].
12. GSK. GSK provides an update on Zejula (niraparib) US prescribing information; 2022. Available: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-provides-an-update-on-zejula-niraparib-us-prescribing-information> [Accessed 7 Dec 2022].
13. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: management of toxicities. *Gynecol Oncol* 2018;149:214–20. 10.1016/j.ygyno.2018.01.011
14. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:903–15. 10.1136/ijgc-2020-001288 [PMC free article]
15. Moore KN, Monk BJ. Patient counseling and management of symptoms during olaparib therapy for recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 2016;21:954–63. 10.1634/theoncologist.2015-0268 [PMC free article]
16. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et al. The era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “class action” or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:83–9. 10.1016/j.critrevonc.2018.08.011
17. Matulonis UA, Walder L, Nøttrup TJ, et al. Niraparib maintenance treatment improves time without symptoms or toxicity (TWiST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer: a twist analysis of the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3183–91. 10.1200/JCO.19.00917 [PMC free article]
18. 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;19:1117–25. 10.1016/S1470-2045(18)30333-4
19. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20:e15–28. 10.1016/S1470-2045(18)30786-1 [PMC free article]
20. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis V1; 2021. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
21. Ringley JT, Moore DC, Patel J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in the management of ovarian cancer: a drug class review. *P T* 2018;43:549–56. [PMC free article]
22. van Andel L, Zhang Z, Lu S, et al. Human mass balance study and metabolite profiling of 14C-niraparib, a novel poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) -1 and PARP-2 inhibitor, in patients with advanced cancer. *Invest New Drugs* 2017;35:751–65. 10.1007/s10637-017-0451-2 [PMC free article]
23. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Lynparza (olaparib). 2014. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynparza-epar-public-assessment-report_en.pdf [Accessed 15 Nov 2021].
24. Clovis Oncology. Rucaparib: summary of product characteristics. 2018. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_en.pdf [Accessed 15 Nov 2021].

25. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018;29:1784–92. 10.1093/annonc/mdy181
26. Matulonis UA, Monk BJ, Secord AA, et al. Baseline platelet count and body weight as predictors of early dose modification in the QUADRA trial of niraparib monotherapy for the treatment of heavily pretreated (≥ 4 th line), advanced, recurrent high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:3. 10.1016/j.ygyno.2019.04.017
27. Mirza MR, Gonzalez Martin A, Graybill W, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *JCO* 2020;38:6050. 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
28. Braicu EI, Pothuri B, Pérez-Fidalgo JA, et al. 364 Efficacy of niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer by brcawt status: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:A70. 10.1136/ijgc-2020-ESGO.124
29. Korach J, Graybill W, Redondo A, et al. Niraparib in patients with high-risk, newly diagnosed advanced ovarian brcam cancer: A post-hoc analysis of the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. European Society of Gynaecological Oncology State of the Art Conference, Virtual Meeting, 2020.
30. Dahlstrand H, Pothuri B, Graybill W, et al. 347 Efficacy and safety of niraparib in older patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:A69–70. 10.1136/ijgc-2020-ESGO.123
31. Fabbro M, Moore KN, Dørum A, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 2019;152:560–7. 10.1016/j.ygyno.2018.12.009
32. Mirza MR, Benigno B, Dørum A, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 2020;159:442–8. 10.1016/j.ygyno.2020.09.006
33. Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2021;162:S24–5. 10.1016/S0090-8258(21)00693-4
34. Wang J, Wu X, Zhu J, et al. Safety assessment of niraparib individualized starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III NORA trial. *JCO* 2021;39:5535. 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5535
35. Valabrega G, Pothuri B, Oaknin A, et al. 819P Efficacy and safety of niraparib in older patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2020;31:S619. 10.1016/j.annonc.2020.08.958
36. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events. version 5.0. 2017. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
37. Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CHM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:563–9. 10.1200/JCO.2007.11.0304
38. ClinicalTrials.gov. A study of niraparib (GSK3985771) maintenance treatment in participants with advanced ovarian cancer following response on front-line platinum-based chemotherapy study #213359. 2022. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016>
39. 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;390:1949–61. 10.1016/S0140-6736(17)32440-6 [PMC free article]
40. MayoClinic. Heart palpitations: diagnosis and treatment. 2020. Available: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-palpitations/diagnosis-treatment/drc-20373201> [Accessed 7 Dec 2021].
41. Barretina-Ginesta M-P, Monk BJ, Han S, et al. 738P Quality-adjusted time without symptom or toxicity (QA-TWiST) and quality-adjusted progression-free survival (QA-PFS) of first-line (1L) maintenance niraparib in patients with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA trial. *Ann Oncol* 2021;32:S736–7. 10.1016/j.annonc.2021.08.1180
42. Gallagher JR, Heap KJ, Carroll S, et al. Real-world adverse events with niraparib 200 mg/day maintenance therapy in ovarian cancer: a retrospective study. *Future Oncol* 2019;15:4197–206. 10.2217/fon-2019-0471
43. Vilming B, Fallås-Dahl J, Bentzen A-G, et al. Real-life data of niraparib maintenance treatment in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *JCO* 2021;39:5560. 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5560
44. Cueva Bañuelos JF, Palacio I, Churrua C, et al. 674 Niraparib as maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a GEICO study within the Spanish extended access program. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:A261. 10.1136/ijgc-2021-ESGO.447
45. Mirza MR, Wu X, Zhu J, et al. VP7-2022: An ad-hoc interim overall survival results of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Ann Oncol* 2023;34:124–5. 10.1016/j.annonc.2022.11.007
46. Gonzalez Martin AJ, Pothuri B, Vergote IB, et al. 530P PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study: updated long-term PFS and safety. *Ann Oncol* 2022;33:S789. 10.1016/j.annonc.2022.07.658

47. 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. 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
48. Colombo N, Moore K, Scambia G, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol* 2021;163:41–9. 10.1016/j.ygyno.2021.07.016 [PMC free article]
49. MayoClinic Insomnia: diagnosis and treatment. 2016. Available: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/insomnia/diagnosis-treatment/drc-2035573?p=1> [Accessed 5 Nov 2021].