

ממדף התרופות

רונית ר. גולד, גאולה אליאב

germline, או שיש פגמים סומטיים עצמאיים בגנים אלו. באופן כללי, הגנים BRCA1 BRCA2 מתפקדים כחלק ממערכת תיקון של טעויות ב-DNA הדו-גדילי. כאשר בגנים אלו יש מוטציה, מערכת תיקון זו אינה מתפקדת היטב, מצטברים שינויים רבים ב-DNA המביאים לשכיחות גבוהה יותר של גידולים סרטניים, בעיקר בשד ובשחלה (Benaff & Hall, 2015).

היחס בין מטופלות עם מוטציות BRCA בתאי הנבט גבוה (22.6%) בחולות שיש להן high grade serous ovarian cancer, מאשר באוכלוסיה הכוללת של סרטן שחלה ($\leq 15\%$). יותר מכך, מוטציות BRCA מתרחשות לעיתים קרובות בחולות עם סרטן שחלות אפיתליאלי רגיש לפלטינום (38%), לעומת אצל חולות עם מחלה עמידה לפלטינום (17%). בנוסף, היתה שכיחות גבוהה יותר בנשים שהיתה להן מוטציה סומטית ב-BRCA (ולא בתאי הנבט), שהגיבו לטיפול מבוסס פלטינום, מאשר בנשים עם unselected high grade serous ovarian cancer (Ledermann et al., 2014).

מטופלות עם סרטן שחלה חוזר רגיש לפלטינום, המוגדר כחזרת מחלה 6 חודשים ומעלה לאחר סיום כימותרפיה המבוססת פלטינום, סביר שיגיבו לטיפול אחר המבוסס על פלטינום ולכן מקובל לחזור ולטפל בתרופה ממשפחה זו. ברם, רעילות מצטברת והופעה של עמידות מגבילות את השימוש בתרופות אלה. גישה חלופית ומועדפת להארכת התגובה של הגידול לכימותרפיה מבוססת פלטינום, היא שימוש בתרופה אנטי סרטנית אחרת, אשר יכולה לדחות את התקדמות המחלה ולעכב את התחלת השימוש בכימותרפיה פעם נוספת (Ledermann et al., 2014).

במחקר רנדומאלי, כפול סמיות, פאזה 2, שנערך ב-82 מרכזים רפואיים ב-16 מדינות, גויסו 265 מטופלות סרטן שחלות עם מחלה חוזרת רגישה לפלטינום, שקבלו לפחות 2 קווי טיפול כימותרפיים מבוססי פלטינום והגיבו לטיפול הנבדקות חולקו ל-2 קבוצות (טבלה 1): זרוע המחקר קבלה PO olaparib 400mgX2/d וזרוע הביקורת פלצבו. מחקר זה הראה יתרון הישרדותי לחולות עם סרטן שחלות, בעיקר בקרב תת-קבוצה של חולות הנושאות מוטציה בגנים BRCA1, BRCA2.

LYNPARZA 

שם מסחרי: LYNPARZA®

מרכיב פעיל: OLAPARIB

התוויה

התרופה תינתן כטיפול אחזקה מונותרפי, בחולות בגרות הסובלות מסרטן שחלה חוזר רגיש לפלטינום, מסוג BRCA mutated (breast cancer susceptibility gene) בחולות עם מוטציה מסוג germline או מוטציה סומטית של הגידול (משרד הבריאות, 2016).

רקע

גידולי השחלה מהווים 2.5% מכלל הממאיריות המאובחנות בנשים בישראל, מדי שנה. ממאירות זו היא החמישית שגורמת לתמותה בקרב נשים יהודיות, והשישית שמביאה לתמותה בקרב נשים ערביות בארץ (הרישום הלאומי לסרטן, 2016). זאת בדומה למצב במדינות המפותחות בעולם. שיעור הממוצע של 5 שנות הישרדות בסרטן שחלות בקרב נשים אירופאיות נמוך (38%), בהשוואה לשאר סוגי הגידולים (Ledermann et al., 2016). המשמעות היא שרוב גידולי השחלה חוזרים והטיפול במחלה הופך להיות פליאטיבי.

כ-90% מגידולי השחלה מקורם בתאי האפיתל. בקרב 50% מהמטופלות עם סרטן שחלה מסוג high grade serous (ממאירות הנובעת משכבת האפיתל הסרוטי) קיים ליקוי במסלול מרכזי לתיקון נזק ב-DNA. זאת בעקבות מוטציה בגנים BRCA1, BRCA2 שקיימת בתאי הנבט

רונית ר. גולד, MPA, RN - רכזת הדרכה אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי. ronitr.gold@gmail.com

גאולה אליאב, BA, RN - אחות מרכזת גידולים גינקולוגיים, אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי.



טבלה 1: הזמן עד להתקדמות המחלה אצל מטופלות במחקר 19 Study

BRCA wild type (118)	נושאות מוטציה BRCA (136)	כל החולות (265)	התפלגות זרוע
7.4 חודשים	11.2 חודשים	8.4 חודשים	olaparib
5.5 חודשים	4.3 חודשים	4.8 חודשים	placebo

(Ledermann et al., 2014)

אוכלוסיית מחקר זה נבדקה כעבור 5 שנים, ונמצא יתרון בהישרדות הכוללת בעת מתן olaparib לעומת פלצבו (טבלה 2). חציון ההישרדות הכוללת לכל המטופלות היה 29.8 חודשים לזרוע שקבלה olaparib לעומת 27.8 חודשים לפלצבו, ובקרב נשאיות מוטציה בגן BRCA היה חציון ההישרדות הכוללת 34.9 חודשים לזרוע שקיבלה olaparib לעומת 30.2 חודשים לפלצבו (Ledermann et al., 2016).

טבלה 2: חציון ההישרדות הכוללת למטופלות במחקר 19 Study

BRCA wild type (118)	נושאות מוטציה BRCA (136)	כל החולות (265)	התפלגות זרוע
24.5 חודשים	34.9 חודשים	29.8 חודשים	olaparib
26.6 חודשים	30.2 חודשים	27.8 חודשים	placebo

(Ledermann et al., 2016)

תאי. בתאים נורמליים, תיקון ה-DNA מתרחש במנגנון homologous recombination repair (HRR), אשר דורש גנים BRCA1/2 פונקציונליים (שאינם פגומים), ואז תיקון השברים יהיה בשני גדילי ה-DNA. כשקיימת מוטציה בגנים BRCA1/2, השברים בשני גדילי ה-DNA לא יוכלו לעבור תיקון באמצעות מנגנון HRR. במקום זאת, משופעלים מסלולים חלופיים המועדים לשגיאות, אשר מובילים לחוסר יציבות של הגנים ולמות התא (אפופטוזיס) (Benaff & Hall, 2015).

Olaparib הראתה פעילות אנטי סרטנית במחקרים פאזה I, II בחולות עם מוטציה ב- BRCA או בקרב נשים עם סרטן שחלות המוגדר high grade (2-3) serous ovarian cancer בלי להתחשב במקור המוטציה ב-BRCA, בין שהיא מתאי הנבט (germline) ובין שהיא סומטית (מולדת). מכאן שיערו, שגידולים בחולות עם מוטציה ב-BRCA רגישים למעכבי PARP בשל אובדן התפקוד של הגן בתוך הגידול (Ledermann et al., 2014).

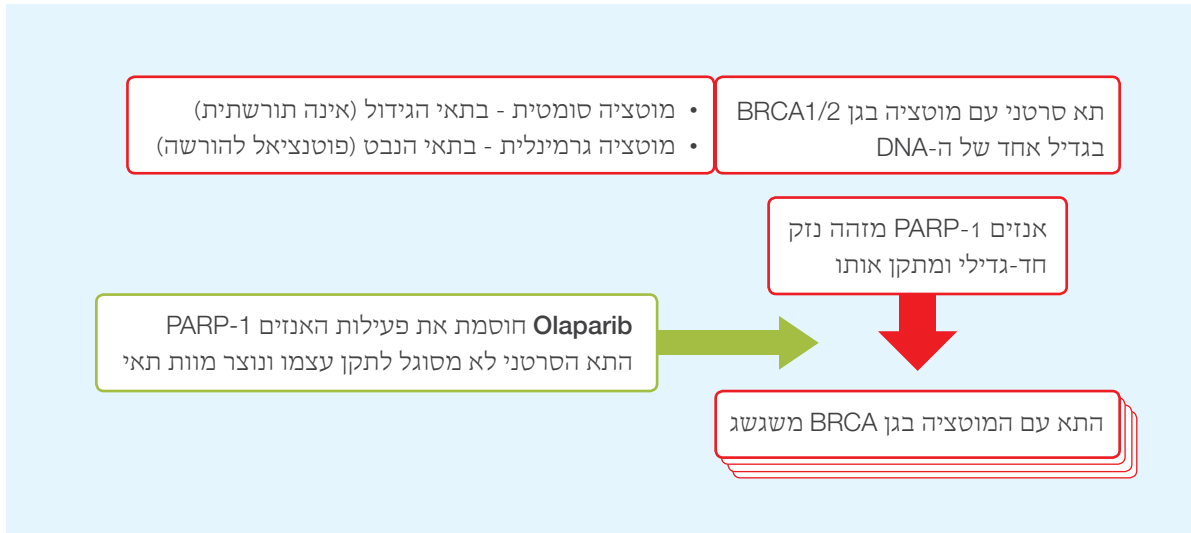
כאשר olaparib נקשרת לאתר הפעיל של PARP היא מונעת הפרדה של הצימוד PARP-DNA ולוכדת אותו על גבי ה-DNA, ובכך חוסמת את התיקון של התא הסרטני. בתאים מתחלקים הדבר מוביל לשברים בשני גדילי ה-DNA ולקריסתם (Ledermann et al., 2016). התהליך מתואר בתרשים 1.

כמו כן, 11 מטופלות מתוך 74 (15%) עם מוטציה ב-BRCA המשיכו לקבל olaparib במשך 5 שנים ויותר (Ledermann et al., 2016). למעשה, זהו המחקר הראשון המראה יתרון לטיפול אחזקה משמר באוכלוסייה של חולות עם סרטן שחלה, הנושאות מוטציה בגנים BRCA1/2.

במחקר זה ניתן לראות, שאין הבדל משמעותי בחציון ההישרדות הכוללת, בין חולות שטופלו ב-olaparib לחולות שקיבלו פלצבו. נתון זה אושש במחקר שבדק את תוצאות ההישרדות בנשאיות המוטציה שהשתתפו במחקר המקורי (136), ושלא קיבלו מעכבי PARP לאחר מכן (97). 57 מהן טופלו ב-olaparib ו-40 בפלצבו. נצפתה הארכה משמעותית בחציון הזמן עד להתקדמות המחלה: 12.4 חודשים לעומת 4.4 חודשים, ובחציון ההישרדות הכוללת: 34.9 חודשים בנשאיות המוטציה שקבלו olaparib לעומת 26.6 חודשים בנשאיות שקבלו פלצבו (Matulonis et al., 2016).

מנגנון התרופה

Olaparib היא מעכבת פוטנטית של האנזימים: Human poly (ADP-ribose) polymerase enzymes PARP-1, PARP-2, and PARP-3, אשר דרושים לתיקון יעיל של שברים בגדיל יחיד של DNA. חלבוני ה-PARP הם משפחה של 17 אנזימים המעורבים בקשת רחבה של פעולות תאיות, כגון: שעתוק גנים, תגובה לנזק ב-DNA, יציבות גנומית, ויסות של מחזור חלוקת התא ומוות



אופן מתן

התרופה נצרכת בנטילה פומית, במינון של 400mg פעמיים ביום (8 קפסולות בכל מנה), על קיבה ריקה (לפחות שעה אחרי ארוחה), בשעה קבועה. לאחר הנטילה אין לאכול במשך שעותיים. משווקת בבקבוקון ובו 112 קפסולות. לאחר פתיחת האריזה יש להשתמש תוך 28 יום.

נתונים פרמקולוגיים

זמן מחצית חיים - 11.9 שעות. מתפרקת בכבד על ידי אנזים CYP3A4 - לכן אינה מומלצת כאשר יש חריגה בתפקודי כבד. יש להיזהר בעת מתן תרופות המעכבות אנזים זה.

תופעות לוואי

הערכת תופעות הלוואי מסתמכת על 136 נבדקות, שקיבלו olaparib במינון של 400 מ"ג פעמיים ביום, במחקרים פאזה ראשונה ושניה. רוב תופעות הלוואי השכיחות היו בדרגת חומרה 1-2, שלא הצריכו הפסקת טיפול. תופעות הלוואי בדרגות חומרה 3 ומעלה היו בקרב 40% מהמטופלות (Ledermann et al., 2014).

הורדת מינון בעקבות תופעות לוואי בוצעה בקרב 47% מהחולות (32) שקיבלו olaparib שנתיים ויותר. הפסקת טיפול היתה אצל 9% מהמטופלות (3), שנבעה מבעיות שאינן קשורות לתופעות הלוואי (Ledermann et al., 2016).

תופעות הלוואי השכיחות ביותר (מעל 10%):

- מערכת העיכול: ירידה בתאבון, בחילה, הקאה, שלשול, אי נוחות בבטן העליונה וכאבים ברום הבטן, אפסות בפה.
- מערכת העצבים: כאב ראש, סחרחורת, שינוי בטעם.

- כאבי שרירים ומפרקים, כאבי גב.
- חולשה ועייפות.
- ספירת הדם: אנמיה, נויטרופניה, לימפופניה, טרומבוציטופניה, עליה בנפח כדורית הדם האדומה.
- עליה בקריאטינין.

ביבליוגרפיה

משרד הבריאות (2016). אגף הרוקחות, מאגר התרופות, לינפרזה 50 מ"ג.

https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutTrufa.asp?Reg_Number=154%2043%2034331%2000&safa=

משרד הבריאות. (2016). חוזר המנהל הכללי מספר 2/16: הרחבת סל שרותי הבריאות לשנת 2016. http://www.health.gov.il/hozer/mk02_2016.pdf

משרד הבריאות. (2016). הרישום הלאומי לסרטן. <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/ICDC/ICR/Pages/default.aspx>

Benafif, S., & Hall, M. (2015). An update on PARP inhibitors for the treatment of cancer. *Onco Targets and Therapy*, 8, 519–528. doi: 10.2147/OTT.S30793

Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., . . . Matulonis, U. (2014). 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. *The Lancet. Oncology*, 15(8), 852-861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1

Matulonis, U., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., ... Ledermann, J. A. (2016). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*, 122(12), 1844-1852. doi: 10.1002/cncr.29995

Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., . . . Matulonis, U. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving Olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 17(11), 1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X

תודה

לאגודה למלחמה בסרטן



על הסיוע בהפצת העיתון ובקיום פעולותיה השונות של העמותה