X @GuardConsortium

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS EN

TUMORES UROLÓGICOS

Valencia, 23 de abril de 2024

Organizado por: GUARD CONSORTIUM

X @GuardConsortium

¿Por qué producen toxicidad los inhibidores de PARP? Mecanismos Principales

David Lorente Estellés

Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología

Organizado por: GUARD CONSORTIUM

Conflicto de interés

- Speaker: Janssen, Astellas, Pfizer, BMS, Bayer, Roche, MSD
- Travel fees: Janssen, Astellas, Bayer
- Consultancy: Janssen, BMS, AstraZeneca

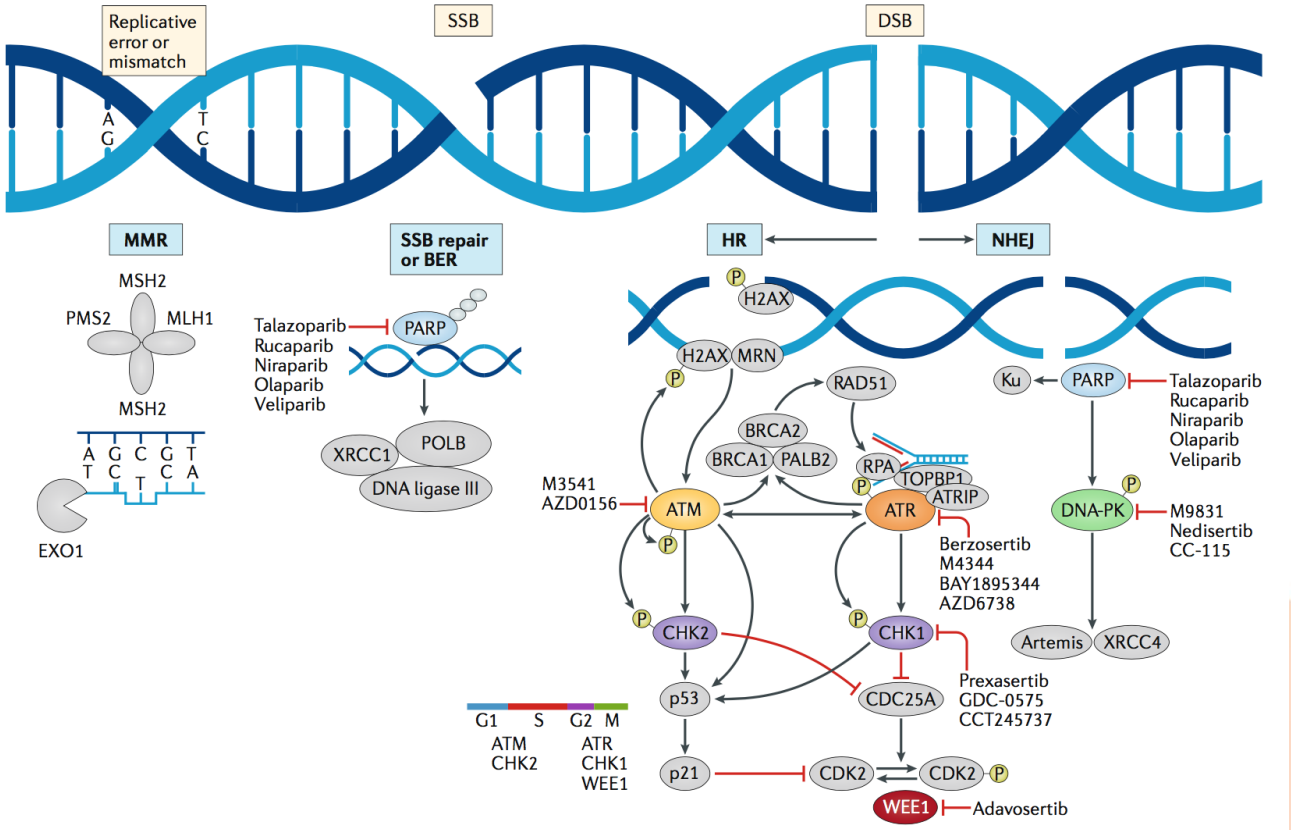
¿Por qué producen toxicidad los inhibidores de PARP?

- ¿Por qué funcionan los iPARP?
- Farmacocinética / Farmacodinámica
- Toxicidad global de los iPARP
- Toxicidad hematológica, digestiva, otras toxicidades
- Interacciones farmacológicas
- ¿Es la toxicidad en combinación con agentes hormonales aditiva o sinérgica?

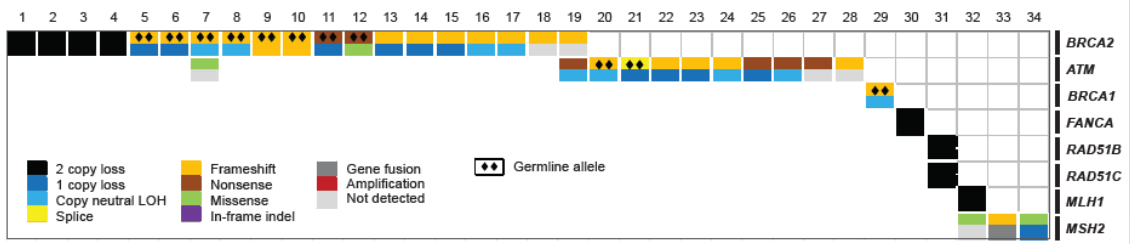
Defectos de la reparación del ADN en cáncer de próstata

@GuardConsortium

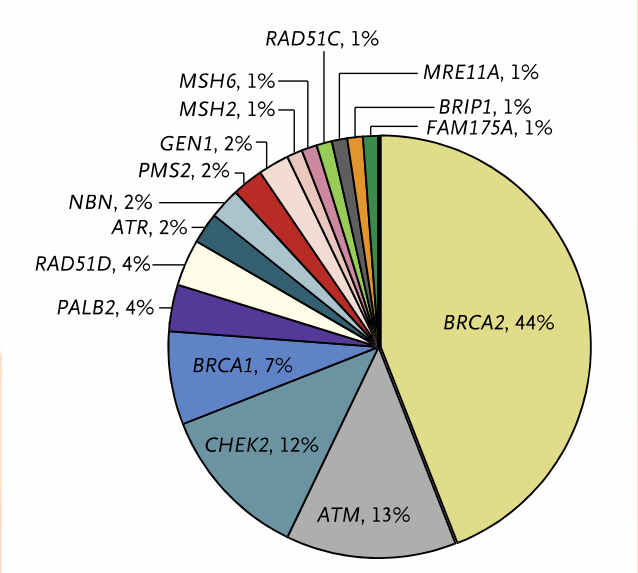
Mecanismos de reparación del ADN



Los defectos de la recombinación homóloga son frecuentes en el cáncer de próstata



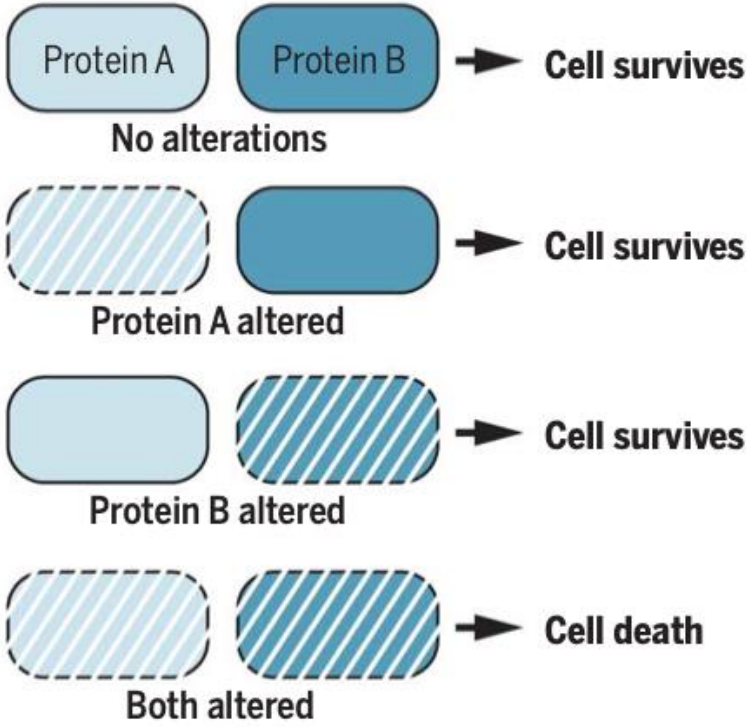
Aproximadamente el 50% de alteraciones aparecen en línea germinal

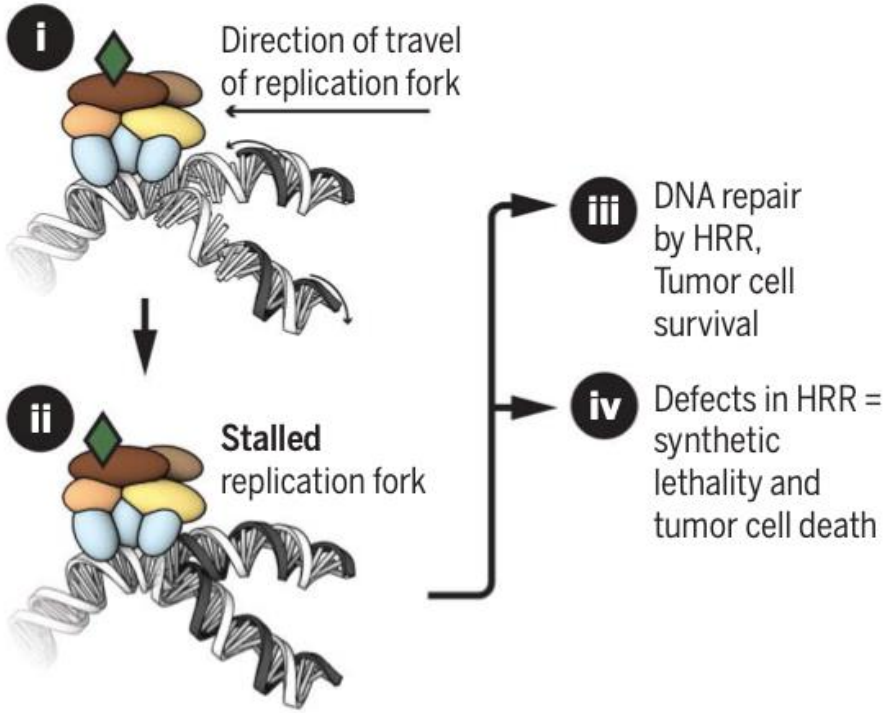


Yap et al. Nat Rev Clin Oncol 2014. Robinson et al. Cell 2014. Pritchard et al. N Eng J Med 2016.

¿Por qué funcionan los inhibidores de PARP en monoterapia?

Letalidad sintética: muerte selectiva de células con déficit en la recombinación homóloga

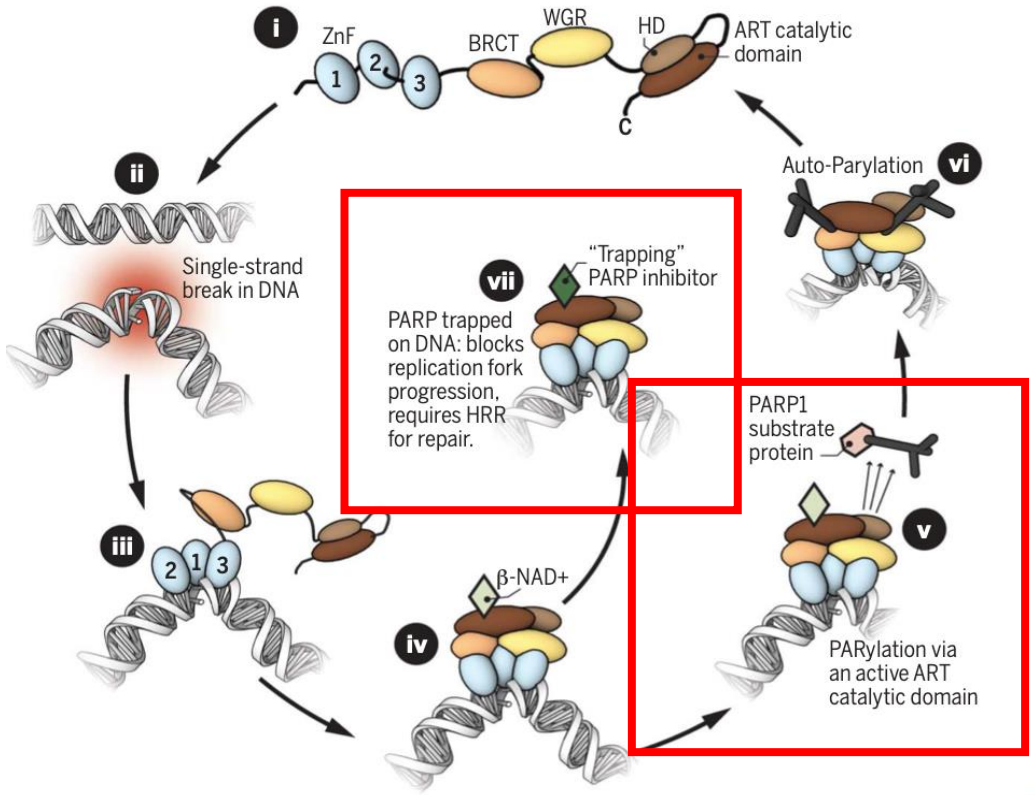




Lord & Ashworth, Science 2017.

GUARD CONSORTIUM

Mecanismo de acción

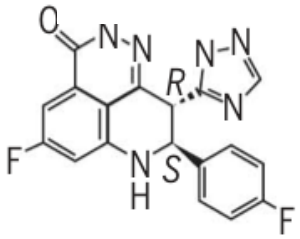


- Doble mecanismo de acción:

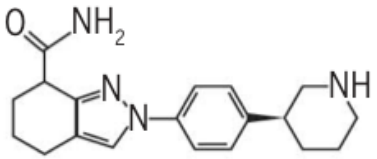
(1) Inhibición de la actividad catalítica
(2) "Atrapamiento" de PARP (*PARP trapping)*

- Aunque los diferentes inhibidores de PARP pueden presentar similar inhibición de PARP, hay **diferencias significativas en la capacidad de atrapamiento de PARP**
- Rucaparib es el único inhibidor de PARP3

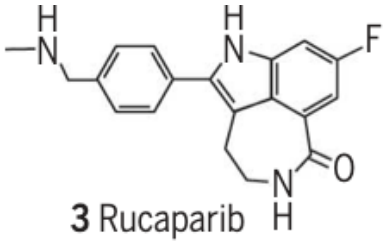
¿Qué relación tiene el mecanismo de acción con el perfil de seguridad?



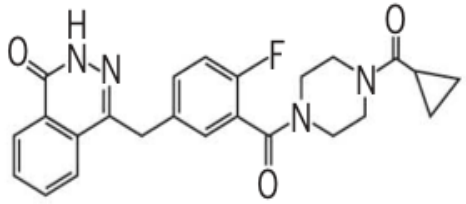
1 Talazoparib



2 Niraparib



3 Rucaparib



4 Olaparib

GUARD CONSORTIUM

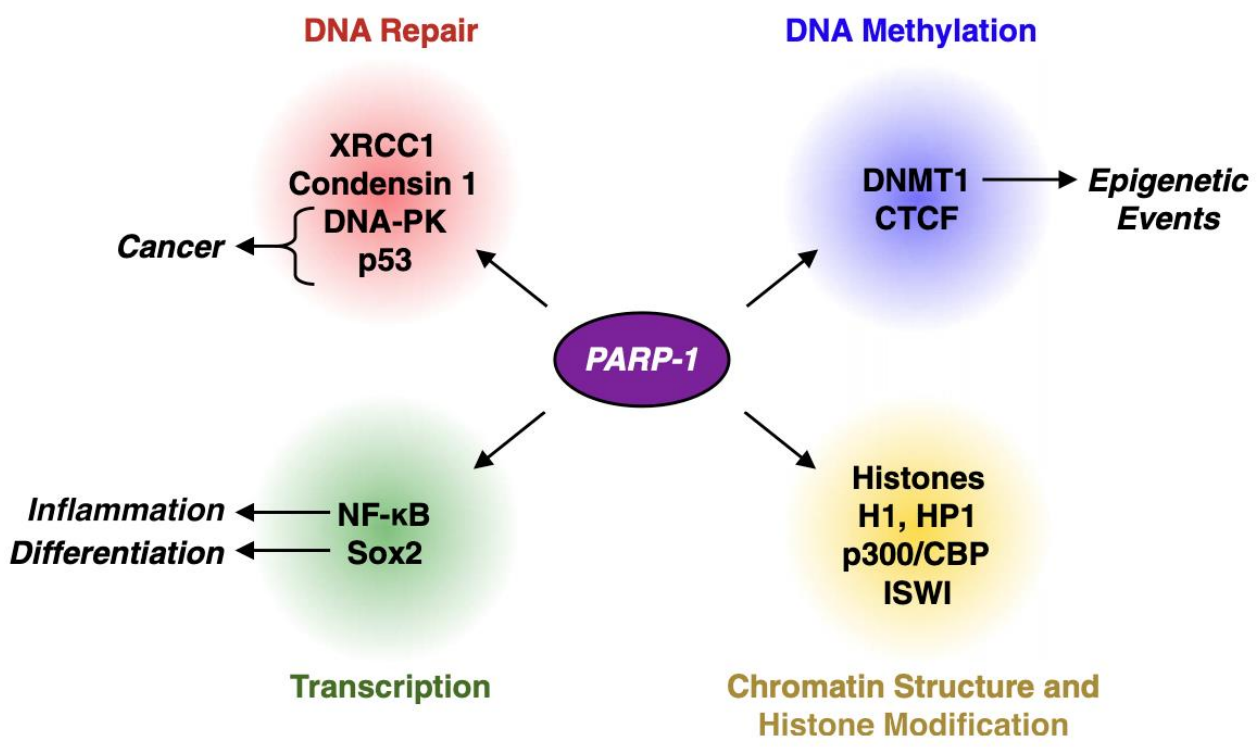
Lord & Ashworth, Science 2017. LaFargue et al, Lancet Oncol 2017.

¿Por qué causan toxicidad los inhibidores de PARP?

Funciones fisológicas de las proteínas PARP

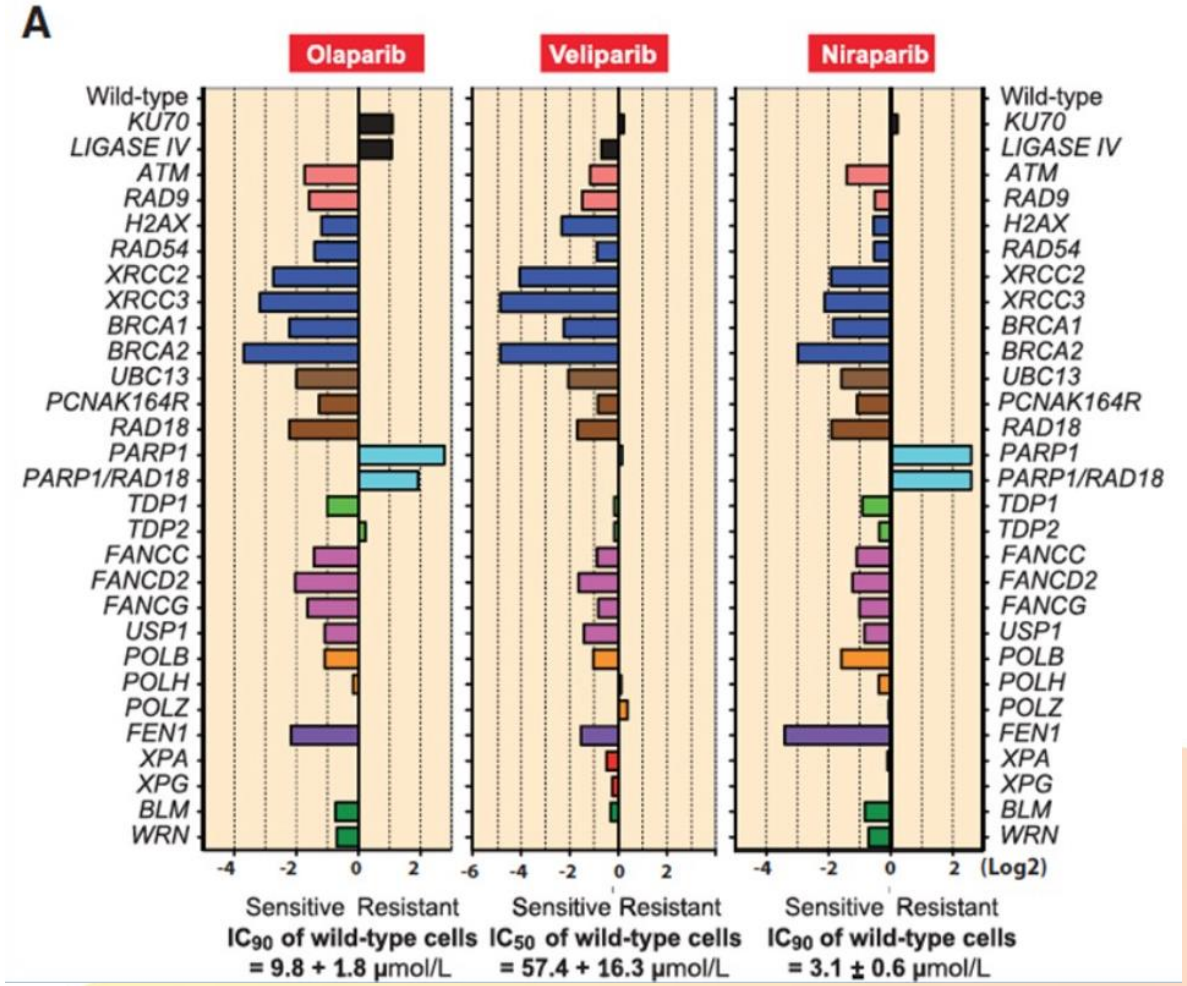
- PARP1 implicado en activiades relacionadas con el **ciclo circadiano**
- PARP2 juega un papel relevante en la regulación de la **producción de eritrocitos**
- La presencia de **mutaciones germinales** en BRCA no se ha asociado a mayor toxicidad hematológica en cancer de ovario
- Mayor capacidad de atrapamiento de PARP (*PARP trapping*) se ha visto asociada a un **mayor riesgo de mielosupresión**.

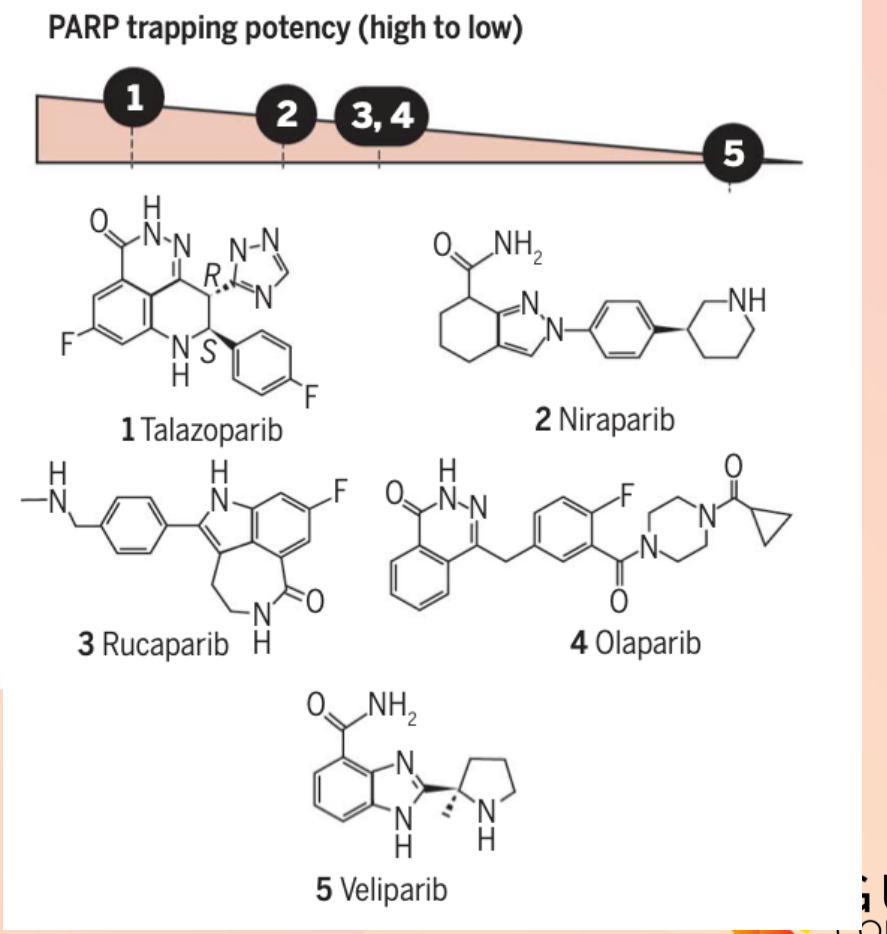
PARP-1 interacts with and PARylates proteins involved in DNA repair, transcription, DNA methylation, and regulation of chromatin structure and histone modification to control physiological and pathological outcomes



Krishnakumar & Kraus. Molecular Cell 2010.

Inhibición de la actividad catalítica y atrapamiento de PARP





Lord & Ashworth, Science 2017

Farmacocinética y farmacodinámica

*Características **farmacodinámicas***

	Unbound steady state concentration at clinical doses (nM)		Target IC50, nM			Catalytic inhibition (IC50, nM)	Cytotoxitcity (EC50, nM)	PARP trapping potency
	Cmin	Cmax	PARP1	PARP2	PARP3			
Olaparib	672	3779	5	1	4	6	259	1
Niraparib	364	937	3.8	2.1	1300	60	650	2
Rucaparib	1702	2010	0.5	0.8	28	21	609	1
Talazoparib	2.5	14.4	0.6	0.3	22	4	5	100

*Características **farmacocinéticas***

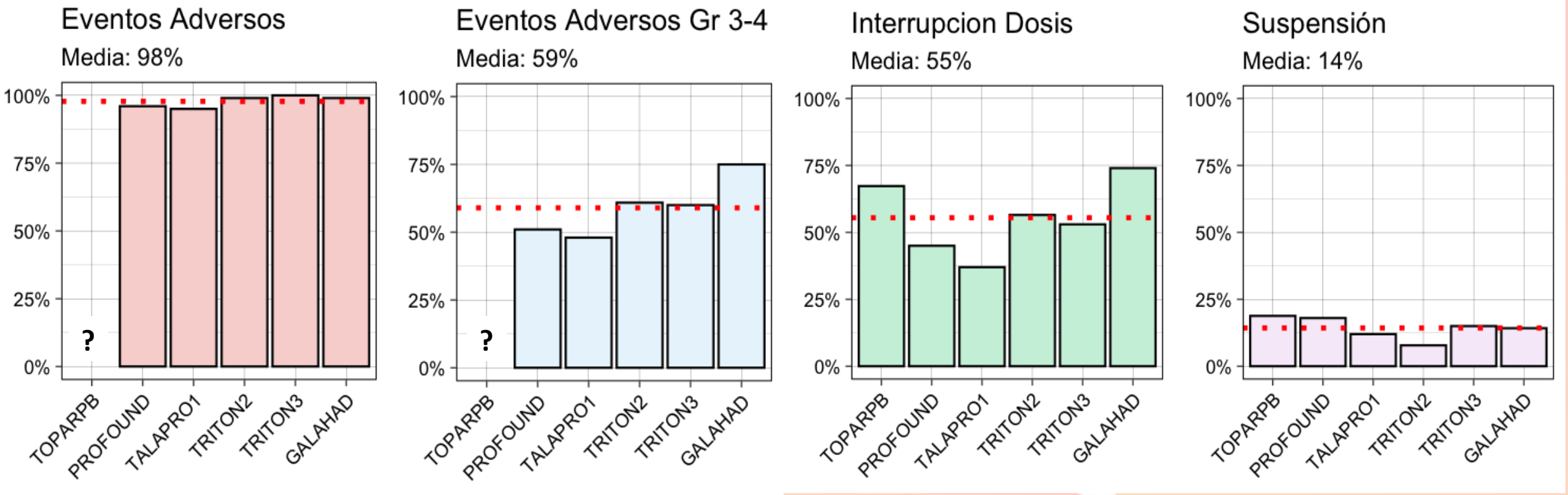
	Absorción		Distribución		Biotransformación	Eliminación	
	Tmax	Efecto dieta grasa	VD	UPP		Excreción	Vida media
Olaparib	1,5 h	↑AUC 8%,↓C_{max} 21%	-	82%	Principalmente **CYP3A4/5**	O: 44% / H: 42%	15h
Rucaparib	1,9 h	↑AUC 38%, C_{max} 20%	113-262L	70,2%	**CYP2D6**, CYP1A2, CYP3A4 Metabolito: M34	H: 72% / O: 17%	25,9 h
Talazoparib	1-2 h	AUC =, ↓C_{max} 46%	420L	74%	Metabolismo mínimo	O: 55% / H: 15%	90 h
Niraparib	3 h	AUC =, ↓C_{max} 27%	1311L	83%	**Carboxilesterasas**: M1 metabolito inactivo	O: 44%/ H: 39%	48-51h

Bruin et al. Clin Pharmacokin 2022;61(12):1649-75

Toxicidad de los inhibidores de PARP

@GuardConsortium

- Los principales eventos adversos de los iPARP son la **toxicidad hematológica (anemia), astenia, pérdida de apetito y toxicidad gastrointestinal (náuseas/vómitos)**



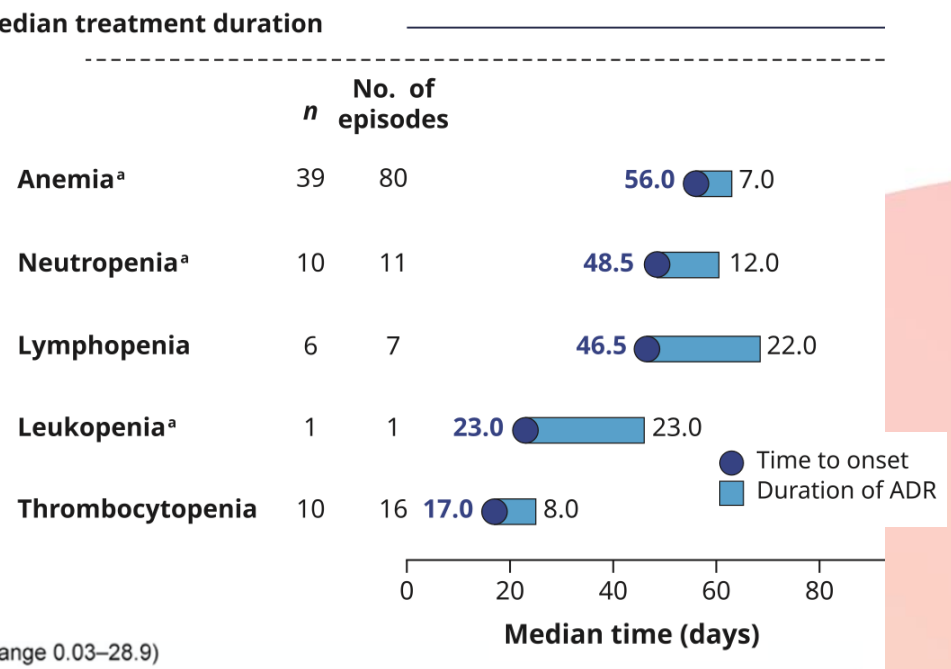
Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772. Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

GUARD CONSORTIUM

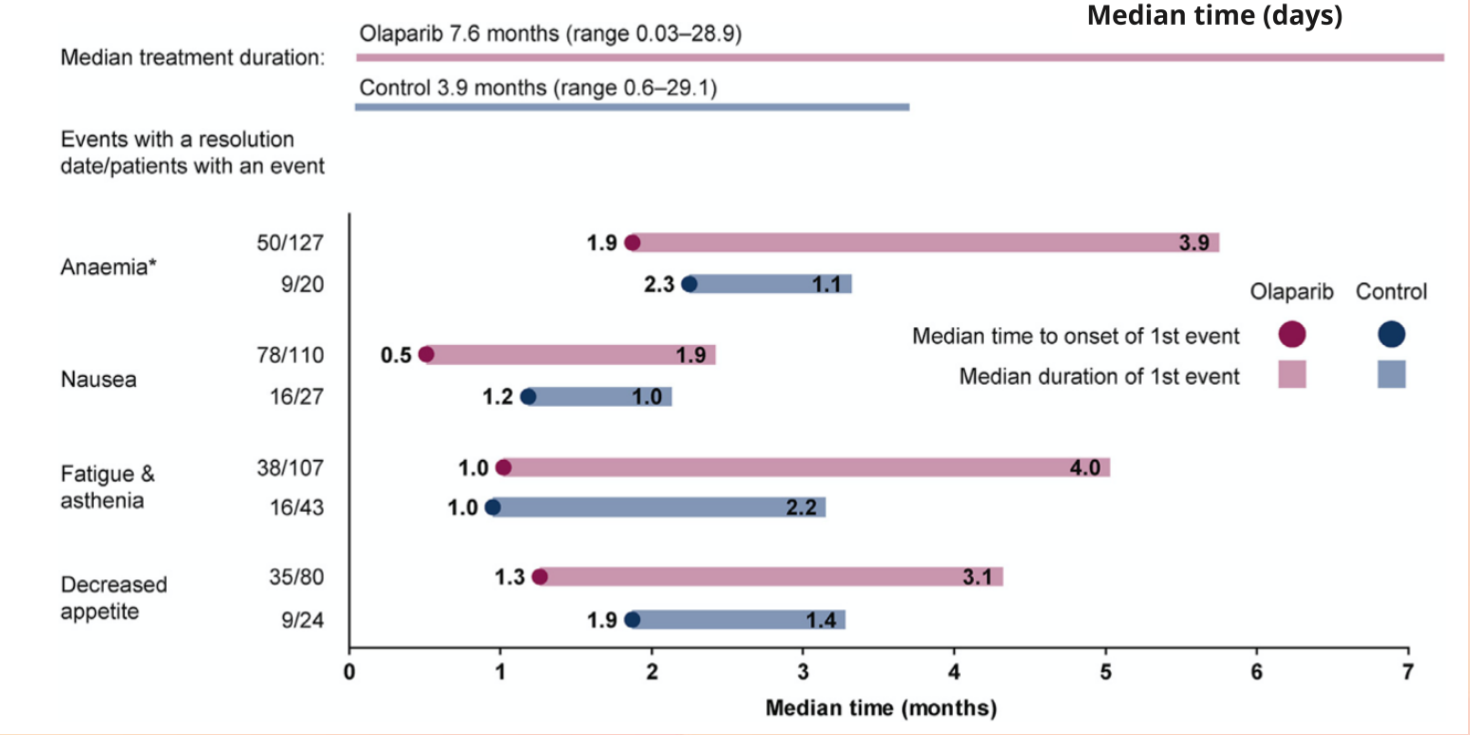
Tiempo de instauración

- La mayoría de eventos adversos ocurren **en los 2 primeros meses de tratamiento**
- Después, tendencia descendente en incidencia y gravedad gracias al **manejo adecuado de la toxicidad**
- Similar patrón observado en eventos adversos del **brazo control (ensayo PROFOUND)**
- **Perfil similar** de instauración de toxicidad con **Rucaparib y Niraparib** en cáncer de ovario

TALAPRO-1



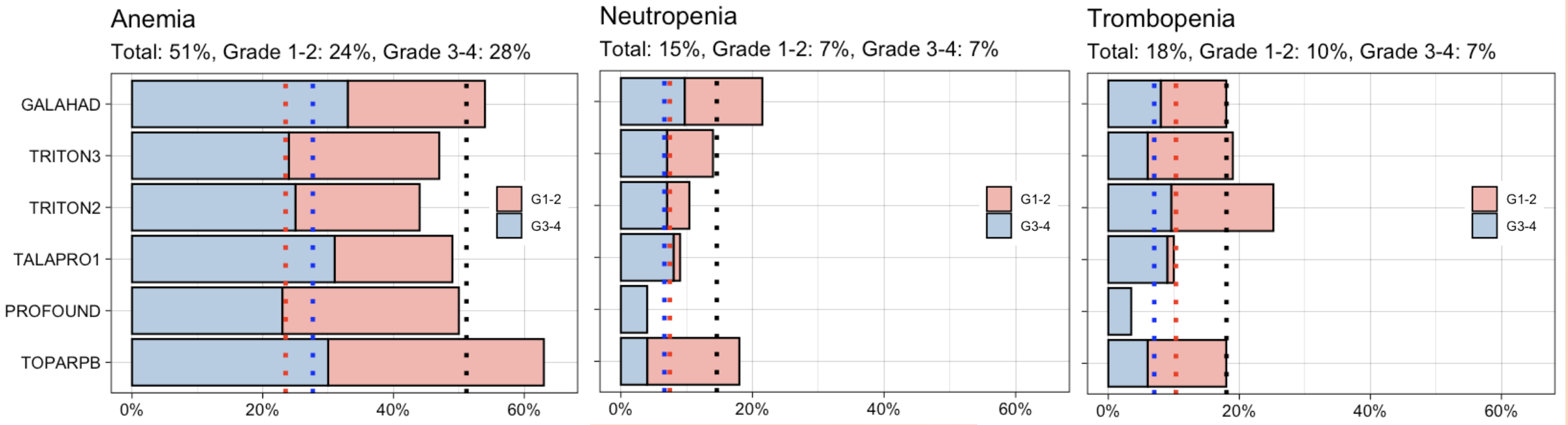
Ensayo PROFOUND



Roubaud et al. Eur J Cancer 2022
Mehra et al. Oncologist 2022

Toxicidad hematológica

- La **anemia** es el evento adverso más frecuentemente asociado a los IPARP.
- La supresión de PARP2 dificulta la diferenciación eritrocitaria en modelos murinos.
- Podría no responder a suplementos exógenos.
- Generalmente se recomienda la transfusión sanguínea si Hb < 8 g/dL o si es sintomática.



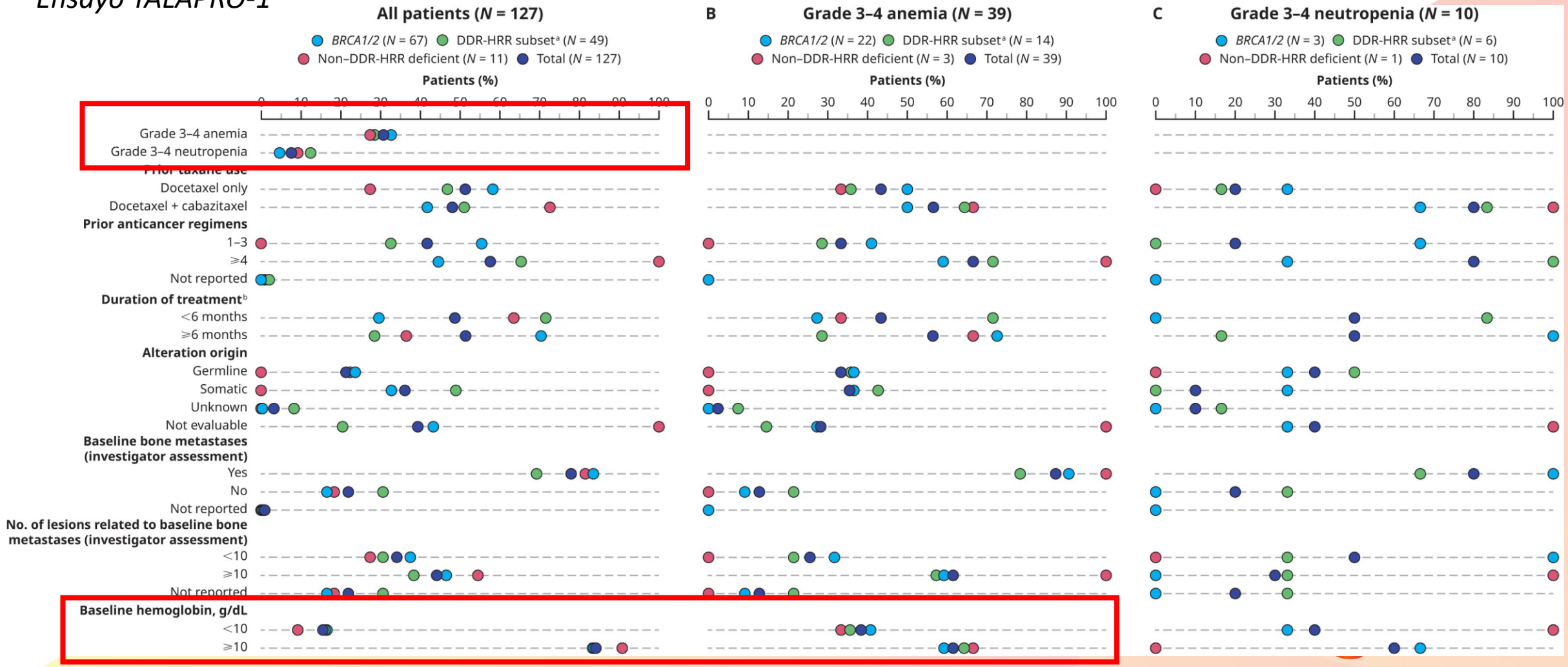
Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772. Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

GUARD CONSORTIUM

El riesgo de toxicidad hematológica no está asociado a las alteraciones de la recombinación homóloga

@GuardConsortium

Ensayo TALAPRO-1



Mehra et al. Oncologist 2022

Manejo de la toxicidad hematológica

@GuardConsortium

Anemia

Valorar causas no farmacológicas (función tiroidea, ácido fólico, vitamina B12)

Grado 1

Monitorización frecuente
Continuar iPARP

Grado 2

Interrumpir* (max 4 sm) **o continuar iPARP** con soporte

Siguientes episodios

Hb < 10 y ≥ 9 g/dL

Interrumpir* o continuar olaparib con soporte

Hb < 9 y ≥ 8 g/dL

Interrumpir iPARP
Reiniciar cuando Hb ≥ 9 g/dL

Grado 3

Interrumpir* iPARP
Tratamiento de soporte (transfusión)
Reintroducir cuando Hb > 9 g/dL con **reducción de dosis**

Valorar reducción de dosis a la reintroducción

Trombopenia/Neutropenia afebril

Grado 1-2

Continuar iPARP o interrumpir tratamiento, a criterio del investigador

Grado 3-4

Interrupción* de tratamiento **hasta recuperación a grado 1**

Reducción de dosis si 2ª ocurrencia de toxicidad G3-4

- **Transfusión de plaquetas** a criterio del investigador (plq < 10.000/mm3 o sangrado)
- Profilaxis primaria con G-CSF no recomendada.
- No administrar G-CSF hasta al menos 24h (7d si G-CSF pegilada) desde la última dosis de olaparib

De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102.

Síndrome mielodisplásico

- Evento adverso infrecuente en pacientes tratados con iPARP
  - La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratados en ensayos clínicos con olaparib en monoterapia es < 1,5%
  - Duración del tratamiento con olaparib en con SMD/LMA variable (< 6 meses a > 4 años)

- Debe sospecharse en casos de **toxicidad hematológica profunda y prolongada**
  - **Derivación del paciente a hematología** para estudio: análisis de médula ósea y la toma de muestras de sangre para citogenética
  - Si se confirma el diagnóstico, interrupción definitiva del fármaco

Manejo de la sospecha de MDS en el ensayo PROFOUND

Toxicidad hematológica prolongada

- Interrupción/retraso ≥2 sm por anemia grado 3-4 y/o dependencia de transfusiones
- Interrupción/retraso ≥2 sm por neutropenia grado 3-4
- Interrupción/retraso ≥2 sm por anemia grado 3-4 y/o dependencia de transfusiones

→ Control semanal

- Recuento
- Reticulocitos
- Frotis sangre periférica

→ Derivación a Hematología si no recuperación a grado 1 tras 4 sm de interrupción

- Biopsia de médula ósea
- Análisis citogenético

Interrupción definitiva si se confirma el diagnóstico de SMD

GUARD CONSORTIUM

De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102.

Trombosis

- El tromboembolismo pulmonar es el evento adverso asociado con trombosis más frecuentemente observado en pacientes tratados con Olaparib (7,8 vs 3,1%) en el **ensayo PROFOUND**, también ajustado por exposición.
- No se ha observado diferencias en trombosis venosa profunda o tromboembolismo en otras localizaciones
- Tromboembolismo pulmonar en un **6% de pacientes** tratados con Talazoparib en el **ensayo TALAPRO-1**

Summary of venous thromboembolic events by preferred term with exposure-adjusted rates.

	Olaparib 300 mg bid (n = 256)		Control (n = 130)	
	No. (%) of patients	Event rate (per 1000 patient years)[a]	No. (%) of patients	Event rate (per 1000 patient years)*
Patients with a thromboembolic event	**20 (7.8)**	**101.29**	**4 (3.1)**	**65.46**
Pulmonary embolism	12 (4.7)	58.97	1 (0.8)	16.31
Deep vein thrombosis	4 (1.6)	19.08	2 (1.5)	32.63
Embolism	4 (1.6)	19.01	0	0
Mesenteric vein thrombosis	1 (0.4)	4.74	0	0
Vena cava thrombosis	1 (0.4)	4.70	0	0
Venous thrombosis	1 (0.4)	4.73	1 (0.8)	16.31
Thrombosis	0	0	1 (0.8)	16.30

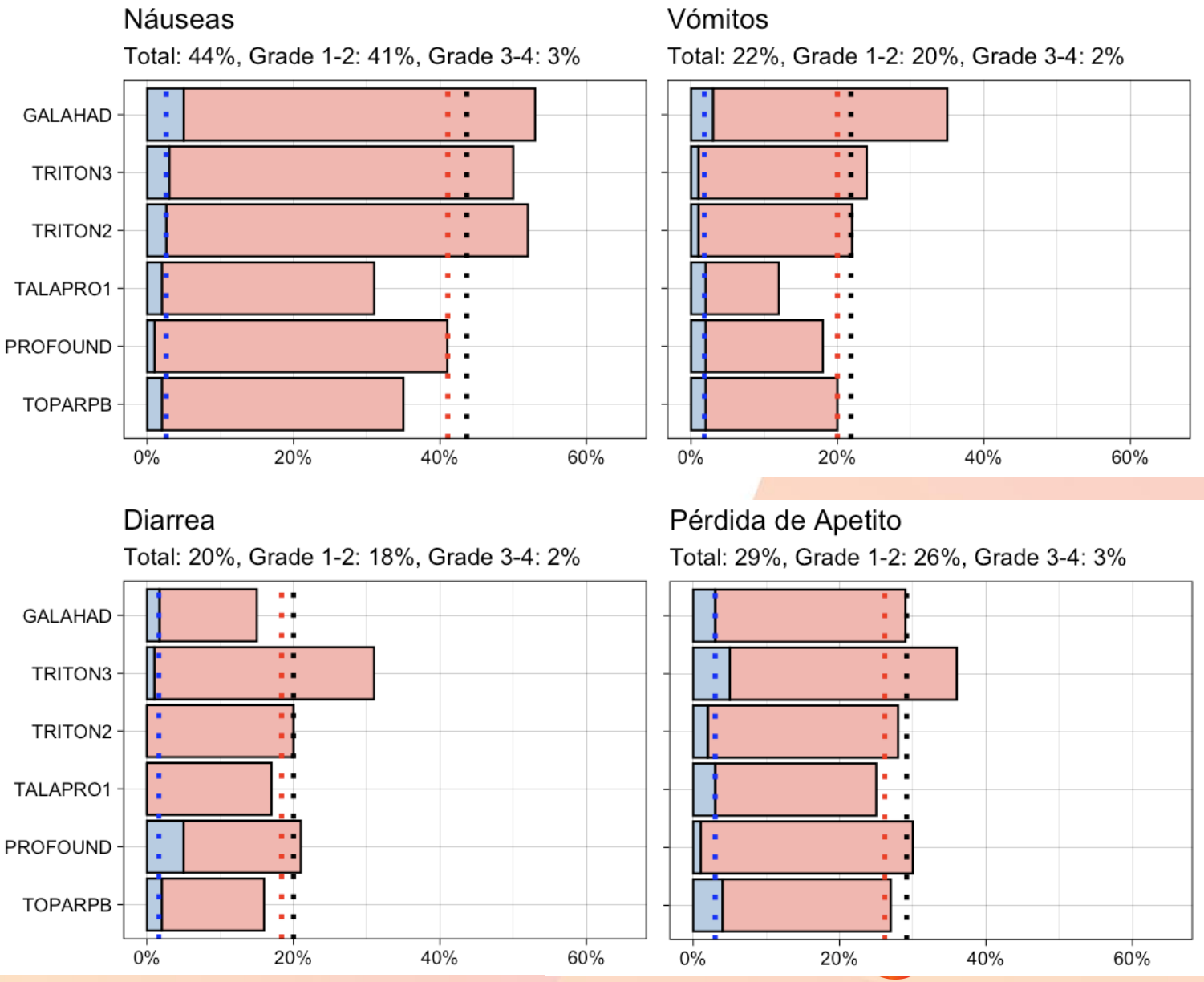
Roubaud et al. Eur J Cancer 2022. De Bono et al Lancet Oncol 2021

Toxicidad digestiva

- Las **náuseas** son el evento adverso gastrointestinal más frecuente

- Manejo similar al de las náuseas por quimioterapia:
  - Tratamiento: procinéticos y anti-5HT3 (ondansetron, granisetron), metoclopramida, olanzapina, haloperidol
  - **Comida ligera y antieméticos** 60 minutos antes puede mejorar la tolerabilidad
  - No debe combinarse aprepitant (inhibidor CYPA3) con olaparib

- Dispepsia / disgeusia: más frecuentes con **Rucaparib**
  - Puede combinarse el tratamiento con **inhibidores de la bomba de protones**
  - Cambios en la dieta e higiene bucal



Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772.
Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

Otras toxicidades

Astenia

- Terapia **no farmacológica** (ejercicio, masajes, terapia cognitiva conductual) puede ↓ síntomas
- Intervenciones **farmacológicas** con psicoestimulantes (metilfenidato, ginseng) en pts más sintomáticos

Toxicidad renal

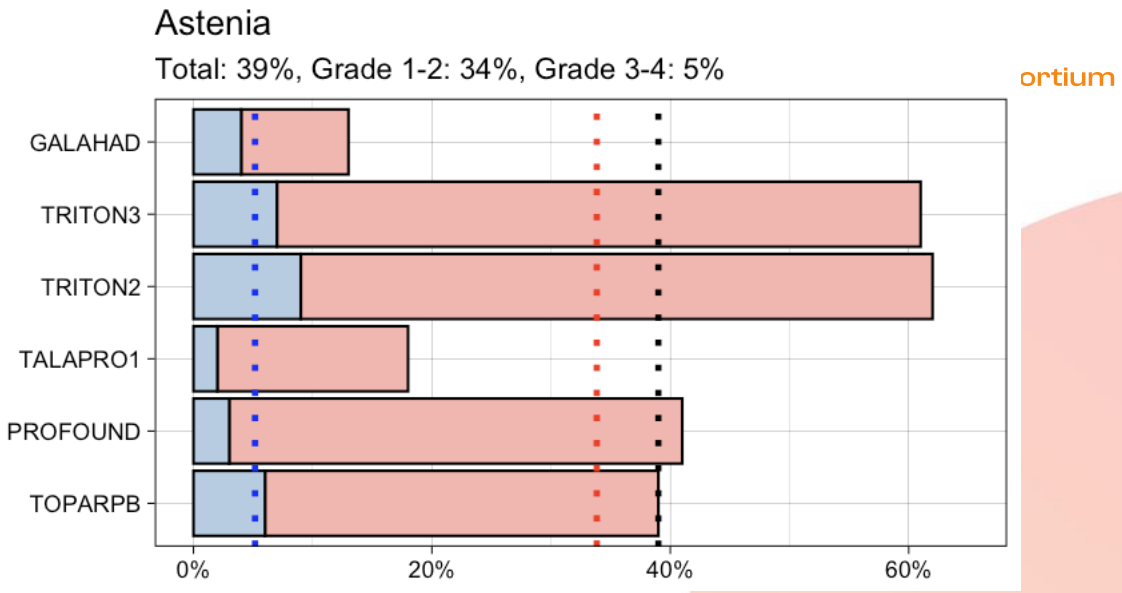
- **Rucaparib:** inhibición de transportadores renales MATE1/2K (secreción de creatinina)
- Típico las primeras semanas, con posterior estabilización.
- Podría no reflejar una disminución real de la tasa de filtración glomerular

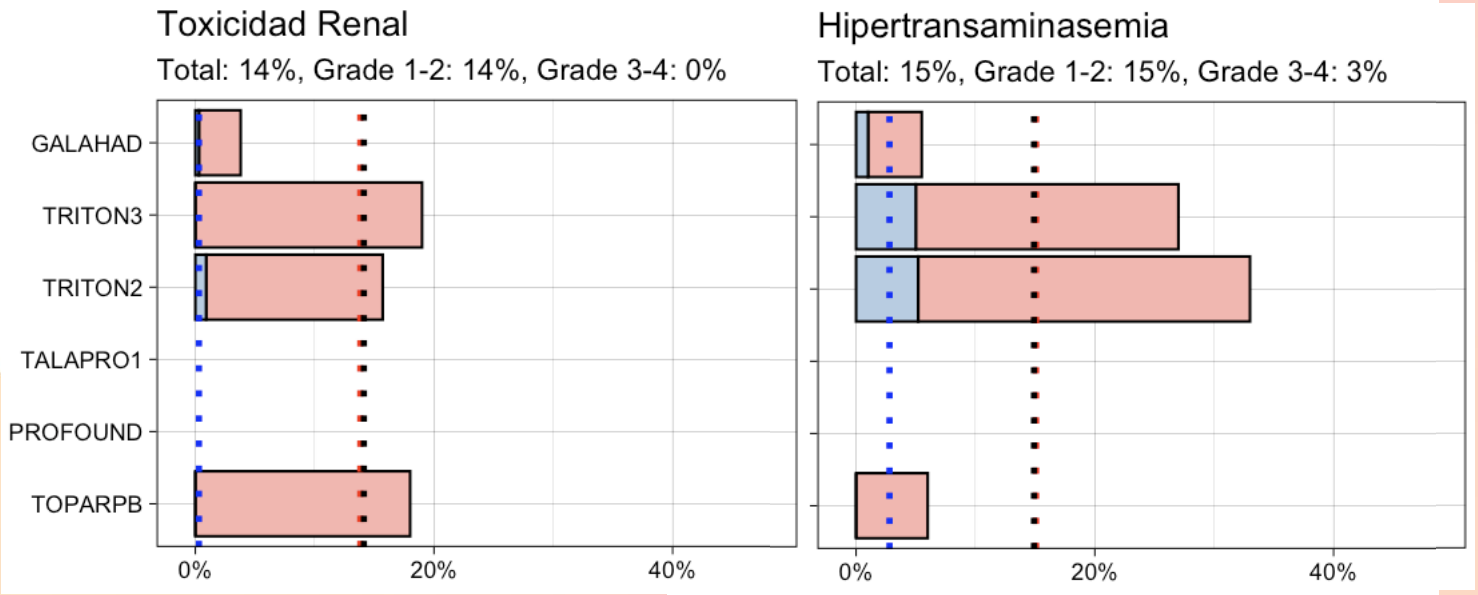
Hipercolesterolemia

- 40-84% pts rucaparib (2-4% gr 3-4)
- **Estatinas** para aumento persistente (cuidado hepatotoxicidad)

Hipertransaminasemia

- Niraparib / Rucaparib: transitorio, autolimitado, **no asociado a signos de fallo hepático**





Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772.
Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

Otras toxicidades

𝕏 @GuardConsortium

Rash cutáneo

- Más frecuente con **rucaparib.** **G**eneralmente leve (<1% G3-4)
- Fotosensibilidad, prurito, rash, edema periférico

Cardiovascular

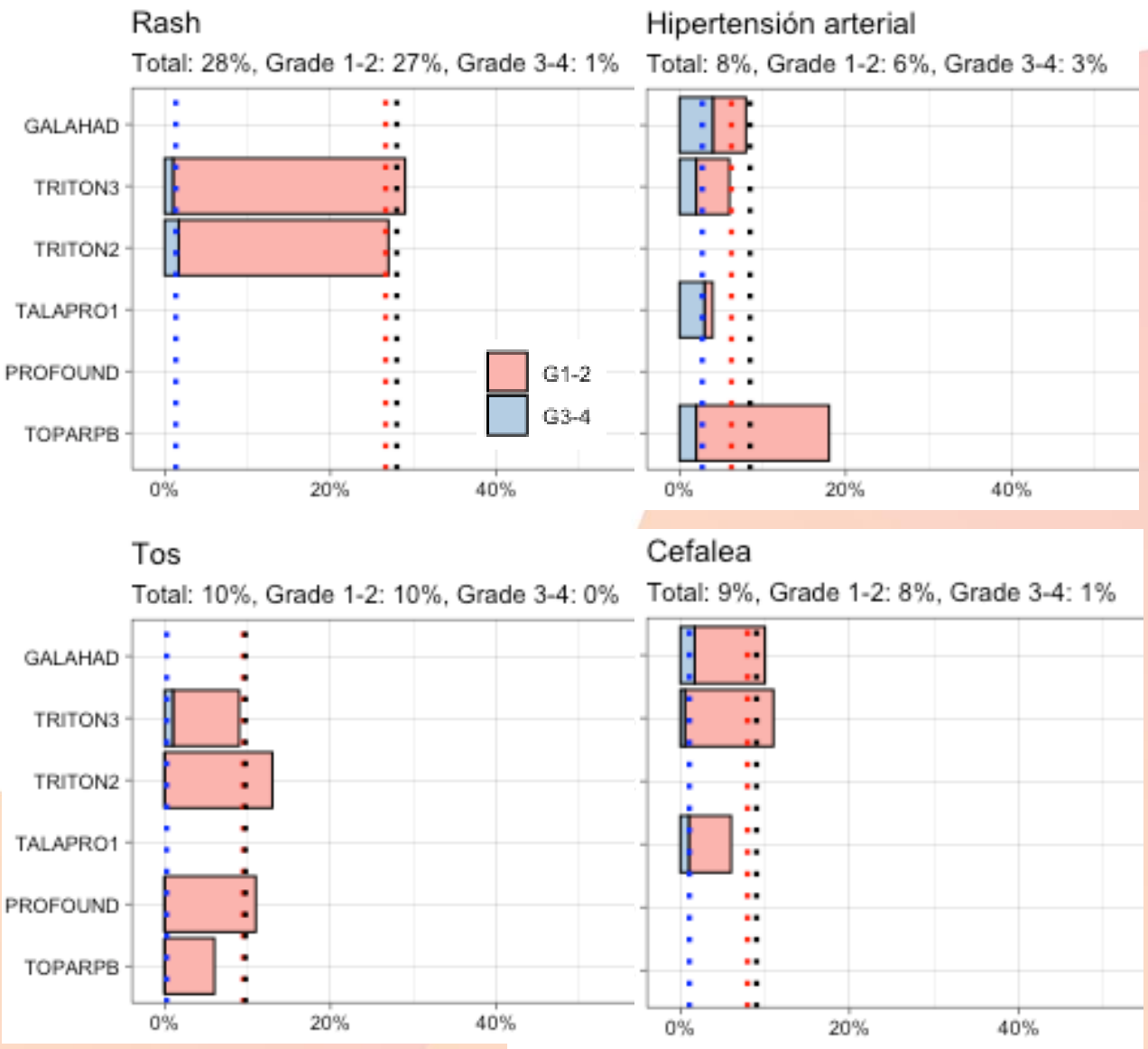
- **PARP1** relacionada con la patogénesis disf(x) miocárdica e HTA
- Hipertensión, taquicardia, palpitaciones más frecuente con niraparib
- Debe monitorizarse la presión arterial y FC en pts con niraparib

Sintomas respiratorios

- **PARP1** relacionado con hiperreactividad bronquial
- Tos en ~15% de los pacientes, generalmente leve. Neumonitis en <1%. Nasofaringitis, bronquitis ocasional.

Sintomas neurológicos

- **PARP1** relaciondad con mantenimiento del ritmo circadiano
- Cefalea e insomnio en ~25% de los pacientes. Generalmente leve



Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772.
Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

Manejo de la toxicidad no hematológica

Grado 1
Continuar inhibidor de PARP Tto sintomático si necesario
Grado 2
Continuar inhbidor de PARP Considerar interrución/reducción si toxicidad mantenida a pesar de tratamiento adecuado
Grado 3-4
Interrumpir hasta resolución (EA grado ≤ 1) Puede continuarse el tratamiento si el EA es náuseas/vómitos/diarrea que se controla con medicación. Si interrupción, considerar reducción de dosis al reiniciar
Si Grado 3-4 >28d a pesar de dosis mínima de iPARP, suspender definitivamente iPARP

	Dosis inicial	Dosis -1 (1ª reducción)	Dosis -2 (2ª reducción)	Dosis -3 (3ª reducción
Olaparib	300 mg/12h	250 mg/12h	200 mg/12h	-
Rucaparib	600 mg /12h	500 mg/12h	400 mg/12h	300 mg/12h
Niraparib	300 mg / 12h	200 mg/12h	100 mg/12h	-
Talazoparib	1 mg/24h	0,75 mg/24h	0,50 mg/24h	0,25 mg/24h

GUARD CONSORTIUM

Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772.
Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

Manejo de la toxicidad

𝕏 @GuardConsortium

	Anaemia		Nausea		Fatigue/ asthenia		Decreased appetite	
	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)
Adverse event, n (%)	127 (50)	20 (15)	110 (43)	27 (21)	107 (42)	43 (33)	80 (31)	24 (19)
Any adverse event of Grade ≥3, n (%)	58 (23)	7 (5)	4 (2)	0 (0)	8 (3)	7 (5)	4 (2)	1 (1)
Supportive therapy, n (%)	78 (30)	14 (11)	63 (25)	17 (13)	5 (2)	5 (4)	25 (10)	6 (5)
Dose interruption, n (%)	67 (26)	2 (1.5)	5 (2)	4 (3)	8 (3)	4 (3)	3 (1)	2 (1.5)
Dose reduction, n (%)	42 (16)	0 (0)	6 (2)	2 (1.5)	6 (2)	4 (3)	0 (0)	1 (1)
Resolved, n (%)	50 (20)	9 (7)	78 (30)	16 (12)	38 (15)	16 (12)	35 (14)	9 (7)
Discontinued, n (%)	20 (8)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	5 (2)	3 (2)	1 (<1)	0 (0)

GUARD CONSORTIUM

Roubaud et al. Eur J Cancer 2022

¿Son los iPARP más toxicos que la quimioterapia?

Ensayo TRITON-3. Rucaparib vs Docetaxel.

n (%)	Rucaparib (n=270)		Physician's Choice: Docetaxel (n=71)		Physician's Choice: Second-Generation ARPI (n=59)		Physician's Choice: Total (n=130)	
At least 1 any-grade TEAE	270 (100)		71 (100)		58 (98)		129 (99)	
At least 1 grade ≥3 TEAE	161 (60)		43 (61)		26 (44)		69 (53)	
Dose reductions due to TEAEs	104 (39)		21 (30)		11 (19)		32 (25)	
Dose interruptions due to TEAEs	142 (53)		19 (27)		12 (20)		31 (24)	
Discontinuations due to TEAEs	40 (15)		23 (32)		5 (8)		28 (22)	
Death due to TEAEs	5 (2)		0		3 (5)		3 (2)	
Most frequently reported TEAEs	**Any grade**	**Grade ≥3**	**Any grade**	**Grade ≥3**	**Any grade**	**Grade ≥3**	**Any grade**	**Grade ≥3**
Asthenia/fatigue	165 (61)	19 (7)	48 (68)	7 (10)	34 (58)	5 (8)	82 (63)	12 (9)
Nausea	134 (50)	7 (3)	11 (15)	1 (1)	14 (24)	0	25 (19)	1 (1)
Anemia/hemoglobin decreased	126 (47)	64 (24)	10 (14)	1 (1)	13 (22)	0	23 (18)	1 (1)
Neuropathy[a]	25 (9)	0	34 (48)	4 (6)	2 (3)	0	36 (28)	4 (3)

- At visit cutoff, 33 (12%) patients were ongoing on rucaparib vs 1 (1%) patient on docetaxel and 4 (7%) patients on second-generation ARPI
- 29% of rucaparib-arm patients received ≥1 blood transfusion vs 2% of those receiving physician's choice
- No reported cases of MDS and/or AML

GUARD CONSORTIUM

Bryce et al. ASCO GU 2023. Fizazi et al. N Eng J Med 2023

Interacciones farmacológicas

	Sustrato de	Inductor de	Inhibidor de	Interacciones
Olaparib	CYP3A4	CYP2B6	CYP3A4, P-gp BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1, MATE2K	- Inducción CYP3A4 ↓AUC ~87%, ↓Cmax ~71% - Inhibición CYP3A4 ↑AUC ~170%, ↑Cmax ~42%
Rucaparib	CYP2D6 (principal), CYP1A1, CYP3A4	-	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	- No puede descartarse efecto de inhibidores de P-gp y BCRP en la FC de rucaparib.
Talazoparib	P-gp, BCRP	-	-	- Inhibición P-gp ↑AUC ~56%, ↑Cmax ~40%
Niraparib	Carboxilesterasas (CEs) y UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs)	No efecto sobre citocromo	-	No se ha realizado estudios formales de interacciones

Olaparib. Ficha técnica EMA. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114959002/FT_114959002.pdf. Rucaparib. Ficha técnica EMA. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171250001/FT_1171250001.pdf
Talazoparib. Ficha técnica EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_es.pdf
Niraparib. Ficha técnica EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_es.pdf

GUARD CONSORTIUM

Interacciones farmacológicas

- **Olaparib**
  - Evitar la administración de **inhibidores de CYP3A4 potentes** (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhib proteasa + ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, zumo de pomelo) **o moderados** (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo)
    - Si es necesaria su administración, debe reducirse la dosis de Olaparib.
      - 100 mg/12h con inhibidores **potentes** / 150 mg/12h con inhibidores **moderados**
  - Precaución cuando se combinan **sustratos de CYP3A / con estrecho margen terapéutico**
  - No se ha establecido el efecto de **inductores potentes de CYP3A4** → no se recomienda su administración

- **Talazoparib**
  - **Evitar** el uso concomitante de **inhibidores potentes de la P-gp** (ej: amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistat, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir y verapamilo) → Si necesario, **reducir la dosis de talazoparib**
  - Evitar el uso concomitante de **inhibidores potentes de BCRP** (curcumina, ciclosporina)

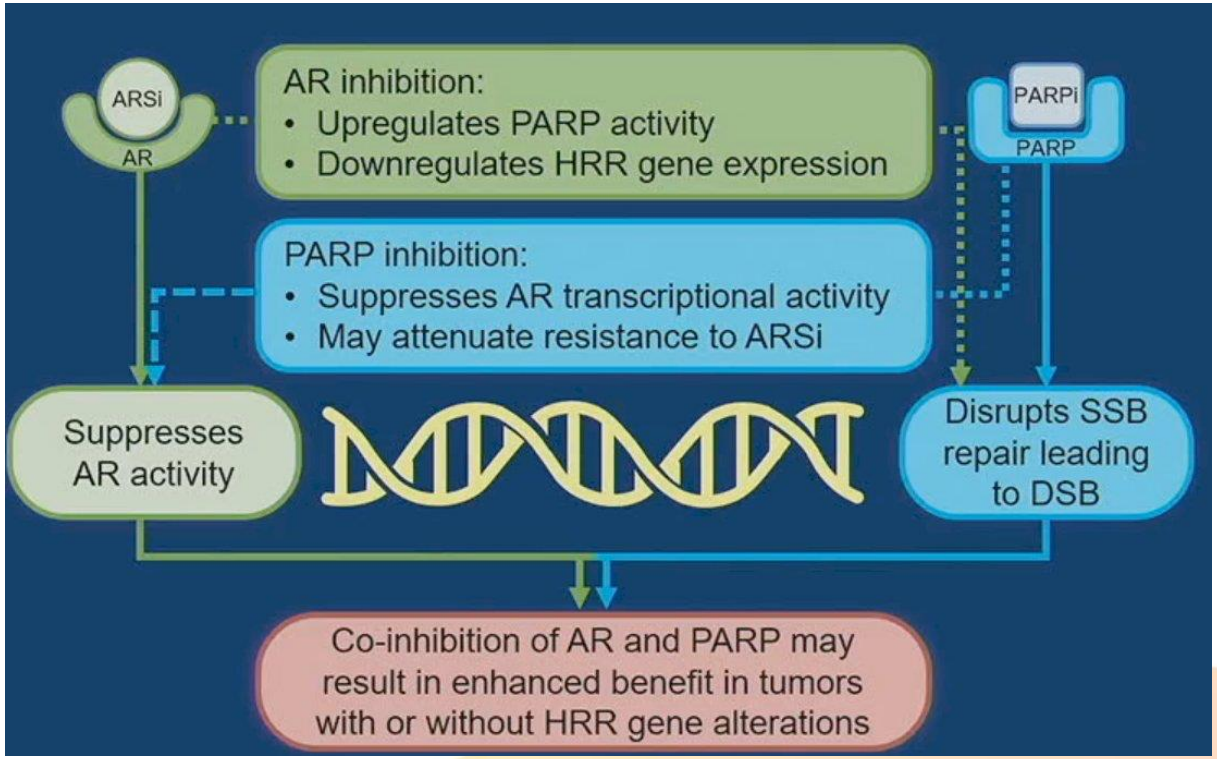
- **Rucaparib**
  - Precaución con la co-administración de warfarina y otros **sustratos de CYP2C9** o co-administración de inhibidores de P-gp
  - Precaución cuando se combinan **sustratos de CYP3A / con estrecho margen terapéutico**

- **Niraparib:** no hay recomendaciones específicas para el ajuste de dosis

GUARD CONSORTIUM

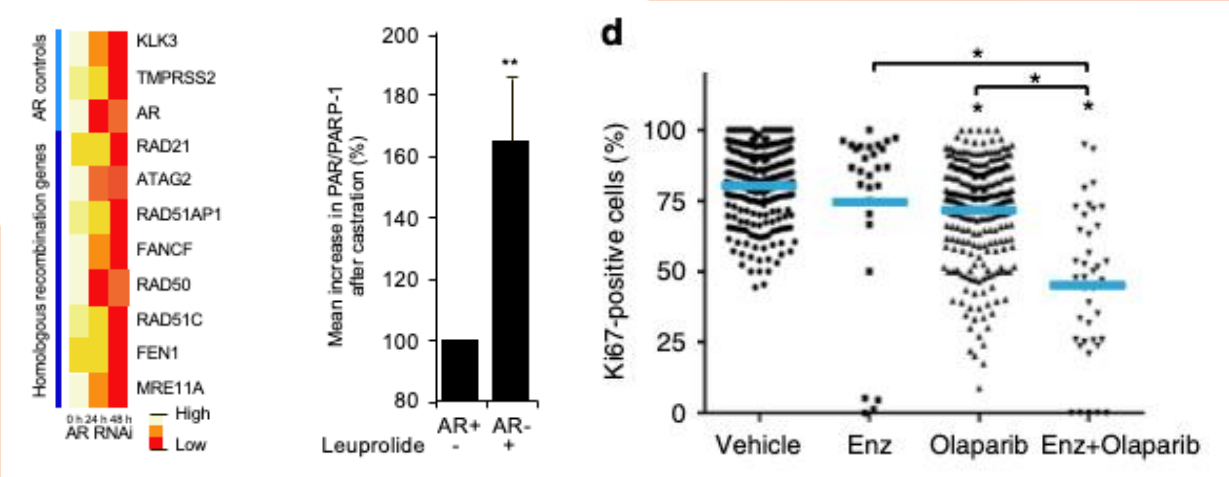
Olaparib. Ficha técnica EMA. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114959002/FT_114959002.pdf. Rucaparib. Ficha técnica EMA. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171250001/FT_1171250001.pdf
Talazoparib. Ficha técnica EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_es.pdf
Niraparib. Ficha técnica EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_es.pdf

Combinaciones iPARP – Agente hormonal



- **ADT puede inhibir la recombinación homóloga**
  Sobrerregulación de vías de reparación del ADN dependientes de PARP con la privación androgénica

- **La actividad PARP-1 es crucial para la ocupación de cromatina por el receptor de andrógeno**
  La inhibición de PARP in vivo PARP es suficiente para suprimir la vía del receptor de andrógeno



Schiewer et al. Cancer Discov 2012; Asim et al. Nature Comm 2017;8:1.

Toxicidad combinación iPARP + agentes hormonales

@GuardConsortium

¿Es la toxicidad aditiva o sinérgica?

	Agente hormonal		iPARP + Agente hormonal	
	Gr 1-4	Gr 3-4	Gr 1-4	Gr 3-4
Anemia	16-18%	3-4%	46-66%	15-47%
Náuseas	12-13%	0,3-0,7%	21-28%	0,3-0,5%
Astenia	28-29%	1,5-2%	34-37%	2-4%
Trombopenia	2,4-3,5%	0,7-0,8%	20-24,6%	6-7,3%
TEP*	2%	0	6,5%	0
HTA**	16-23%	3-9,8%	28-34%	13-18%

*Dato no disponible en ensayo TALAPRO-2 o MAGNITUDE
**Dato no disponible en ensayo TALAPRO-2

Ensayos **iPARP monoterapia:**

- Anemia 44-60% (G1-4) / 23-33% (G3-4)
- Náuseas 31-50% (G1-4) / 1-5% (G3-4)
- Astenia 13-62% (G1-4) / 2-9% (G3-4)
- Trombopenia 10-25% (G1-4) / 4-9,6% (G3-4)

	Agente hormonal	iPARP + Agente hormonal
Retrasos	23-25%	45-75%
Reducción de dosis	6-7%	20-56%
Suspensión	8-12%	14-19%

Ensayos iPARP monoterapia:

Retrasos 37-61%
Redución de dosis en 25-44%
Suspensión de tratamiento en 8-20%

GUARD CONSORTIUM

Clarke et al. NEJM Evidence 2022;1:9. Chi et al. J Clin Oncol 2023; doi:10.1200/JCO.22.01649. Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772. Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

Toxicidad combinación iPARP + agentes hormonales

@GuardConsortium

¿Es la toxicidad aditiva o sinérgica?

		Olaparib		Niraparib		Talazoparib	
		Olaparib PROFOUND	Olaparib-Abi PROPEL	Niraparib GALAHAD	Nira-Abi MAGNITUDE	Talazo TALAPRO-1	Enza-Talazo TALAPRO-2
Anemia	Total	50%	50%	54%	50%	49%	65%
	Gr ≥ 3	23%	16%	33%	30,2%	31%	41%
Trombopenia	Total	?	?	18%	23,1%	10%	25%
	Gr ≥ 3	3,5%	?	8%	7,6%	9%	7%
Astenia	Total	41%	39%	13%	29,7%	18%	33%
	Gr ≥ 3	3%	3%	4%	3,8%	2%	3%
Náuseas	Total	41%	31%	53%	24,5%	31%	21%
	Gr ≥ 3	1%	1%	5%	0,5%	2%	2%
Interrupción		18%	17%	74%	49%	37%	58%
Discontinuación		18%	17%	14,2%	15,1%	12%	10%

Clarke et al. NEJM Evidence 2022;1:9. Chi et al. J Clin Oncol 2023; doi:10.1200/JCO.22.01649. Mateo et al. Lancet Oncol 2020;21(1):162-174. De Bono et al. N Eng J Med 2020;382(22):2091-2102. Abida et al. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-3772. Fizazi et al. N Eng J Med 2023:719-732. De Bono et al. Lancet Oncol 2021;22(9):1250-1264. Smith et al. Lancet Oncol 2022;6736(15):1-24

GUARD CONSORTIUM

¿Por qué producen toxicidad los inhibidores de PARP?

- Diferentes iPARP con diferencias en mecanismo de acción (potencia, afinidad por isoformas PARP, capacidad de atrapamiento de PARP) y farmacocinéticas / farmacodinámicas
  - *Puede implicar diferencias el perfil de toxicidad*

- La toxicidad de los inhibidores de PARP es **predecible y manejable** con un seguimiento adecuado
  - Relacionada con las funciones fisiológicas de las proteínas PARP y no con su mec acción antitumoral
    - No relacionada con los defectos de reparación del ADN
  - Toxicidades principales: hematológica, digestiva (náuseas/vómitos) astenia
  - Instauración temprana
  - Manejable con tratamiento de soporte y reducciones de dosis si necesario
- Perfil **equiparable a la quimioterapia** (comparación directa en ensayo TRITON3)

- Riesgo de toxicidad grave (SMD, leucemia) es bajo pero debe **conocerse los signos de alarma**

- Hay que estar siempre atentos a las **interacciones farmacológicas** (edad avanzada, pluripatológicos, polifarmacia)

- **No** hay evidencia de una **sinergia en toxicidad** al combinar con agentes hormonales
  - Talazoparib – enzalutamida: mayor toxicidad hematológica
    - *¿Sinergia? ¿Selección de pacientes? ¿Interacción farmacológica? ¿Atrapamiento de PARP?*

GUARD CONSORTIUM

Thank you!

dlorenteestelles@seom.org

@Dav_Lorente

ivo
FUNDACIÓN
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA