

Olaparib v léčbě metastatického karcinomu prostaty

Otakar Čapoun

Urologická klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Asi u čtvrtiny mužů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) můžeme nalézt mutaci v některém z genů, které se účastní oprav DNA pomocí homologní rekombinace. Proteinovou skupinu poly-adenozindifosfát-ribózo-polymeráz (PARP) můžeme zablokovat pomocí tzv. PARP inhibitorů a opravy DNA tak neproběhnou. Prvním PARP inhibitorem, schváleným pro léčbu mCRPC progredujícího po léčbě abirateronem nebo enzalutamidem, je olaparib. Navíc v kombinaci s abirateronem jej můžeme použít již v první linii, kdy mCRPC progreduje na standardní hormonální léčbě.

Klíčová slova: PARP inhibitory, olaparib, kastračně rezistentní karcinom prostaty.

Olaparib for the treatment of metastatic prostate cancer

About a quarter of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) have a mutation in one of the genes involved in DNA repair through homologous recombination. The protein group poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) can be blocked using so-called PARP inhibitors and DNA repair will not be done. The first PARP inhibitor approved for the treatment of mCRPC progressing after treatment with abiraterone or enzalutamide is olaparib. In addition, in combination with abiraterone, we can use it already in the first line, when mCRPC progresses on standard hormonal treatment.

Key words: PARP inhibitors, olaparib, castration-resistant prostate cancer.

Úvod

Metastatický karcinom prostaty (KP) stále představuje potenciálně letální onemocnění. Pět let od diagnózy metastatického postižení přežívá přibližně 40 % mužů, zatímco u lokalizovaného nádoru se riziko úmrtí počítá na jednotky procent. Čtvrté klinické stadium, kam spadají i všichni pacienti s metastatickým KP, tvoří v posledních deseti letech asi 11–12 % všech nádorů prostaty. V absolutních číslech se jedná cca o 900 mužů ročně, kteří přicházejí s diagnózou primárně pokročilého KP. Navíc tento počet v posledních letech nijak neklesá, věrme tedy, že nepříznivý stav změní již probíhající skríningový program časného zachytu KP (1). Přibližně 25 % mužů s metastatickým kastračně rezistentním KP (metastatic castration – resistant prostate cancer – mCRPC) má mutaci v ge-

nech BRCA1/2 nebo v dalších genech, které se účastní opravy DNA pomocí homologní rekombinace (homologous recombination repair – HRR). Inhibitory poly-adenozindifosfát-ribózo-polymerázy (PARP), tzv. PARP inhibitory, blokují tyto opravy a začínají se již uplatňovat v léčbě mCRPC. V přehledném článku budeme referovat o výsledcích studií s prvním PARP inhibitorem, který má indikaci k léčbě mCRPC již uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku – olaparibem.

Genetické podklady karcinomu prostaty

Věk a genetická zátěž představují dva jediné jasně potvrzené rizikové faktory pro diagnózu KP.

Podle doporučení Evropské urologické asociace (EAU) se za dědičnou formu KP

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

Consultation: Janssen, Astellas, Bayer, Ferring, Accord, AstraZeneca.

Lecturer: Ferring, Janssen, Astellas, Ipsen, Bayer.

Investigator in clinical trials: Janssen, Bayer, Exelixis, Ipsen.

Funding/Support:

Supported by MH CZ – DRO-VFN64165.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):174-179

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.032>

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 3. 2024

doc. MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU
otakar.capoun@vfn.cz

považuje výskyt tří nádorů v jedné rodině, u tří za sebou následujících generací nebo u dvou a více mužů s diagnózou KP před 55 lety věku (2). Genomická nestabilita je jedním z charakteristických znaků nádorového procesu a je běžně způsobena defektními cestami pro opravy poškozené DNA, včetně mutací v genech účastnících se v opravách pomocí homologní rekombinace (homologous recombination repair – HRR). Prevalence zárodečných mutací u pacientů s mCRPC dosahuje 12 % a somatických dokonce 20–25 %, na rozdíl od lokalizovaného KP, kde dosahuje 3,5 %, respektive 8 %. Nejčastěji detekovanou mutací v HRR genech je u mCRPC BRCA2 (44 %), ATM (13 %), CHEK2 (12 %) a BRCA1 (7 %). Je nutné zmínit, že pacienti s mutacemi mají obecně agresivnější onemocnění s horší prognózou a kratším přežitím (3). Proto by alespoň pacienti s KP měli být již v době diagnózy metastatického postižení, nejpozději však při vstupu do kastrace rezistentní fáze, geneticky testováni. Podle Modré knihy z roku 2023 jsou indikace pro genetické vyšetření: a) ≥ 2 případy KP prostaty u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤ 55 let, b) ≥ 3 případy KP u blízkých příbuzných v jakémkoli věku, c) KP (Gleason ≥ 7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných. Doporučuje se multigenové testování obsahující minimálně BRCA1, BRCA2, HRR mutace (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) a MSI (HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2). Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA (4).

Mechanismus účinků PARP inhibitorů

Nukleární enzymy PARP představují skupinu bílkovin, které se účastní identifikace a buněčné odpovědi na zlomy v jednořetězcové DNA (single-strand DNA breaks), zatímco dvouřetězcové zlomy jsou opravené buď pomocí procesu HRR nebo nehomologním spojováním konců (non-homologous end joining – NHEJ). Inhibitory PARP jsou tzv. terčová léčiva, která inhibují mechanismus opravy DNA PARP a jsou letální pro nádory

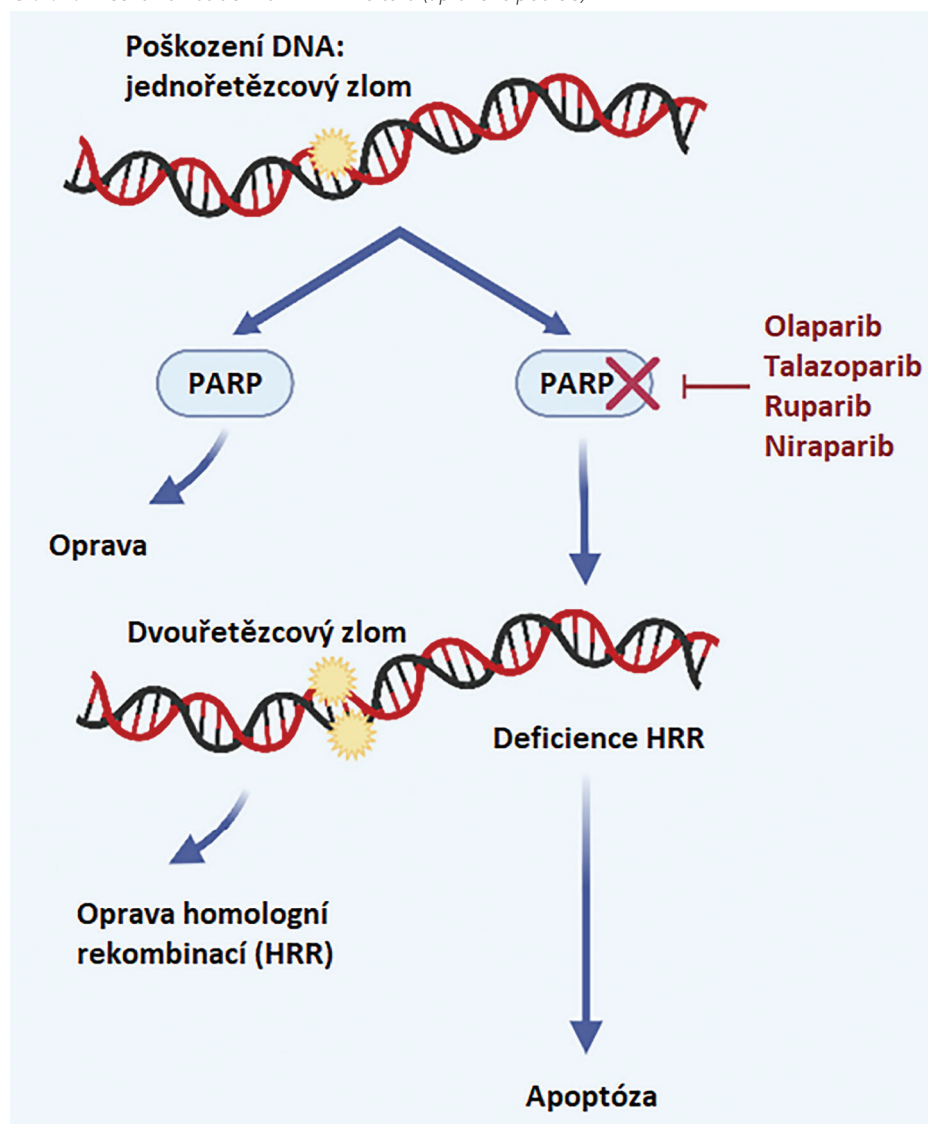
s HRR mutacemi. Neopravené jednořetězcové zlomy DNA, způsobené inhibicí PARP, tj. zachycením PARP v DNA stejným léčivem, a dále nahromadění dvouřetězcových zlomů, které jsou neefektivně opravovány procesem NHEJ, jsou hlavními příčinami úmrtí buňky s defektní cestou HRR, prokázanou u řady pacientů s mCRPC. Zejména BRCA1 a BRCA2, které působí na kaskádu PARP1 v jedné ze dvou hlavních cest pro opravu dvouřetězcových zlomů DNA, jsou klíčové pro udržení genomové integrity. Proto jsou buňky se zárodečnými nebo somatickými mutacemi BRCA1/2 vysoce zranitelné vůči inhibici PARP (3). Schéma účinku PARP inhibitorů uvádíme na obrázku 1.

Olaparib v léčbě CRPC

Nejvíce klinických dat a zkušeností máme s prvním preparátem v třídě PARP inhibitorů

rů olaparibem. V prosinci 2014 byl olaparib schválen v USA úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu pacientek s BRCA pozitivním karcinomem prsu po nejméně třech předchozích liniích chemoterapie. O čtyři roky později udělil FDA povolení pro léčbu ovariálního karcinomu stejného klinického průběhu. V současnosti má olaparib v ČR stanovenou úhradu pro udržovací léčbu pacientek s relabujícím nádorem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem po nejméně dvou platinových režimech chemoterapie a pro specifickou skupinu pacientek s karcinomem prsu (5). V roce 2019 obdržel olaparib schválení FDA pro léčbu určitých pacientů s karcinomem pankreatu a konečně v roce 2020 první povolení pro léčbu mužů s mCRPC a HRR pozitivními mutacemi (HRRm) po předchozí léčbě enzalutamidem nebo abirateronem.

Obr. 1. Mechanismus účinku PARP inhibitorů (upraveno podle 3)



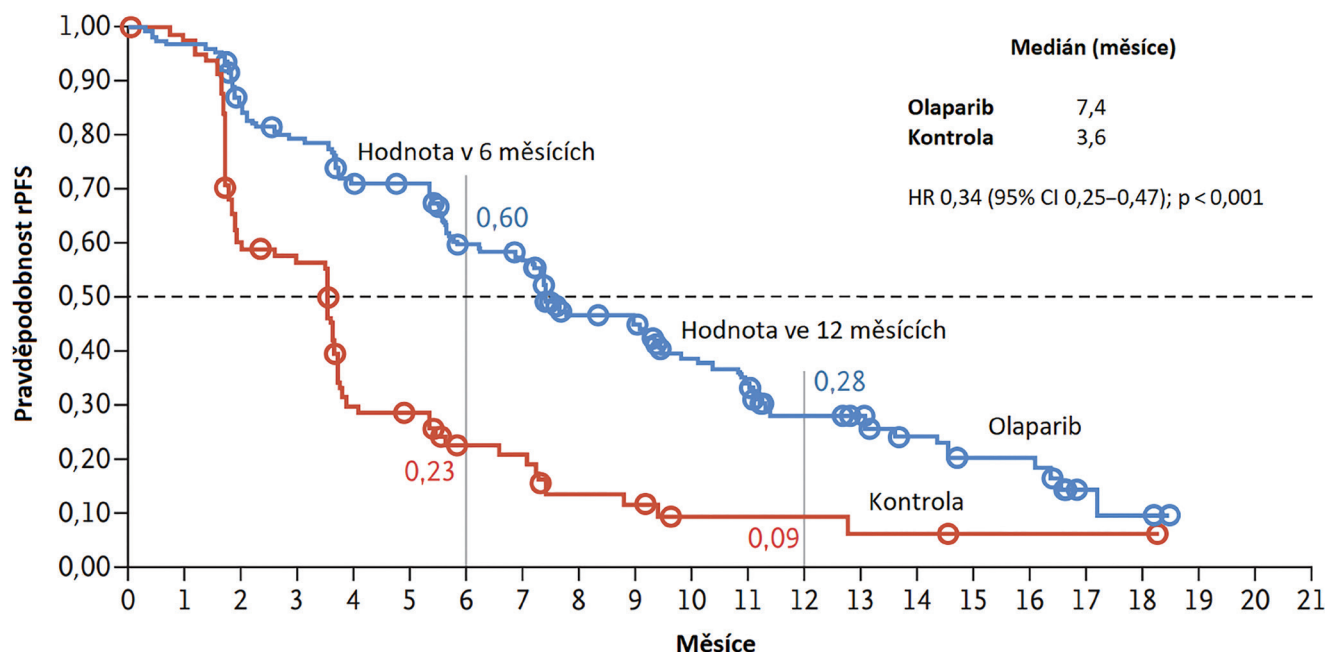
V květnu 2023 úřad umožňuje podat olaparib i pacientům s BRCA pozitivním mCRPC bez předchozí léčby.

V případě mCRPC se odvoláváme na výsledky dvou hlavních registračních studií fáze III. Studie PROfound zařadila pouze pacienty, kteří měli potvrzené mutace předem stanovených genů (6). Kohorta A (245 mužů) měla nejméně jednu změnu v BRCA1, BRCA2 nebo ATM bez ohledu na další výsledky genetické analýzy. V kohortě B (142 mužů) byli léčeni pacienti s nejméně jednou mutací v genech BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D a RAD54L. Všichni ve studii měli mCRPC progredující na léčbě buď abirateronem nebo enzalutamidem. Přechod na taxanová chemoterapie byla možná. Randomizace spočívala v rozdělení pacientů v poměru 2 : 1 k podání buď olaparibu 300 mg p. o. dvakrát denně nebo abirateronu/enzalutamidu podle volby lékaře. Všichni pokračovali ve standardní ADT. Primární cíl studie představovalo přežití bez progresse (radiographic progression – free survival – rPFS). Mezi sekundární cíle patřily objektivní radiografická odpověď, doba do progresse bolesti, celkové přežití (overall survival – OS), 50% snížení hladiny PSA, konverze

v počtu cirkulujících nádorových buněk. Velmi zajímavý údaj z abstraktu článku nevyčteme. Z celkem 4 425 skrínovaných mužů mělo 4 047 nádorovou tkáň vhodnou pro sekvenování. Z nich pouze 2 792 (69 %) bylo úspěšně vyšetřeno a nakonec pouze 778 mužů (28 %) mělo pozitivní alespoň jednu požadovanou genovou alteraci. A z nich 387 (50 %) podstoupilo úspěšnou randomizaci. Tato celkem skrytá informace ukazuje, jak složitá může být cesta jednotlivého pacienta k léčbě olaparibem. Každopádně výsledky studie už jsou jednoznačně přesvědčivé. V kohortě A došlo k významnému prodloužení rPFS při léčbě olaparibem (medián 7,4 vs. 3,6 měsíců; poměr rizik [hazard ratio – HR] 0,34; 95% interval spolehlivosti [confidence interval – CI] 0,25–0,47; $p < 0,001$) (Obr. 2). Potvrzená objektivní odpověď byla také výrazně vyšší ve skupině s olaparibem (33 vs. 2 %, tj. 28 z 84 vs. 1 ze 43 mužů). Nepříliš častý pozitivní výsledek nastal i u OS. Průběžná analýza byla provedena při úmrtí celkem 93 mužů a medián OS opět dosáhl lepších výsledků ve větvi s olaparibem (medián 18,5 vs. 15,1 měsíců; HR 0,64; 95% CI 0,43–0,97; $p = 0,02$). Můžeme tedy potvrdit, že léčba olaparibem u mCRPC po předchozí aplikaci abirateronu nebo enzalutamidu u pacien-

tů s mutacemi v BRCA1/2 nebo ATM vede k 66% snížení rizika radiografické progresse a 36% snížení rizika úmrtí z jakýchkoli příčin. Další analýza se věnovala celému souboru pacientů, zde došlo také k významnému prodloužení rPFS u olaparibu (medián 5,8 vs. 3,5 měsíců; HR 0,49; 95% CI 0,38–0,63; $p < 0,001$). Všechny sekundární cíle studie byly také splněny ve prospěch olaparibu. Analýza podskupin ukázala největší přínos olaparibu v prodloužení rPFS u pacientů s BRCA2 pozitivní mutací (HR 0,21; 95% CI 0,13–0,32). Tento přinejmenším diskutabilní výsledek se stal základem pro omezení indikace léčby olaparibem pouze pro pacienty s mutací BRCA1/2 a mCRPC progredujícím na předchozím preparátu ovlivňujícím androgenní receptor (androgen receptor pathway inhibitors – ARPI). Za nežádoucí účinky (NÚ) třetího stupně spojené častěji s olaparibem můžeme označit pouze anémii (21 vs. 5 %), výskyt ostatních NÚ byl v obou větvích srovnatelný (únava, nauzea, nechutenství, průjem, bolest zad atd.). V roce 2020 byla publikována závěrečná práce, hodnotící OS po střední době sledování cca 18,5 měsíců pro obě skupiny (7). V kohortě A přežívali déle pacienti léčení olaparibem (medián 19,1 vs. 14,7 měsíců; HR 0,69; 95%

Obr. 2. Přežití bez radiografické progresse v kohortě A ve studii PROfound (podle 6)



rPFS – přežití bez radiografické progresse, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

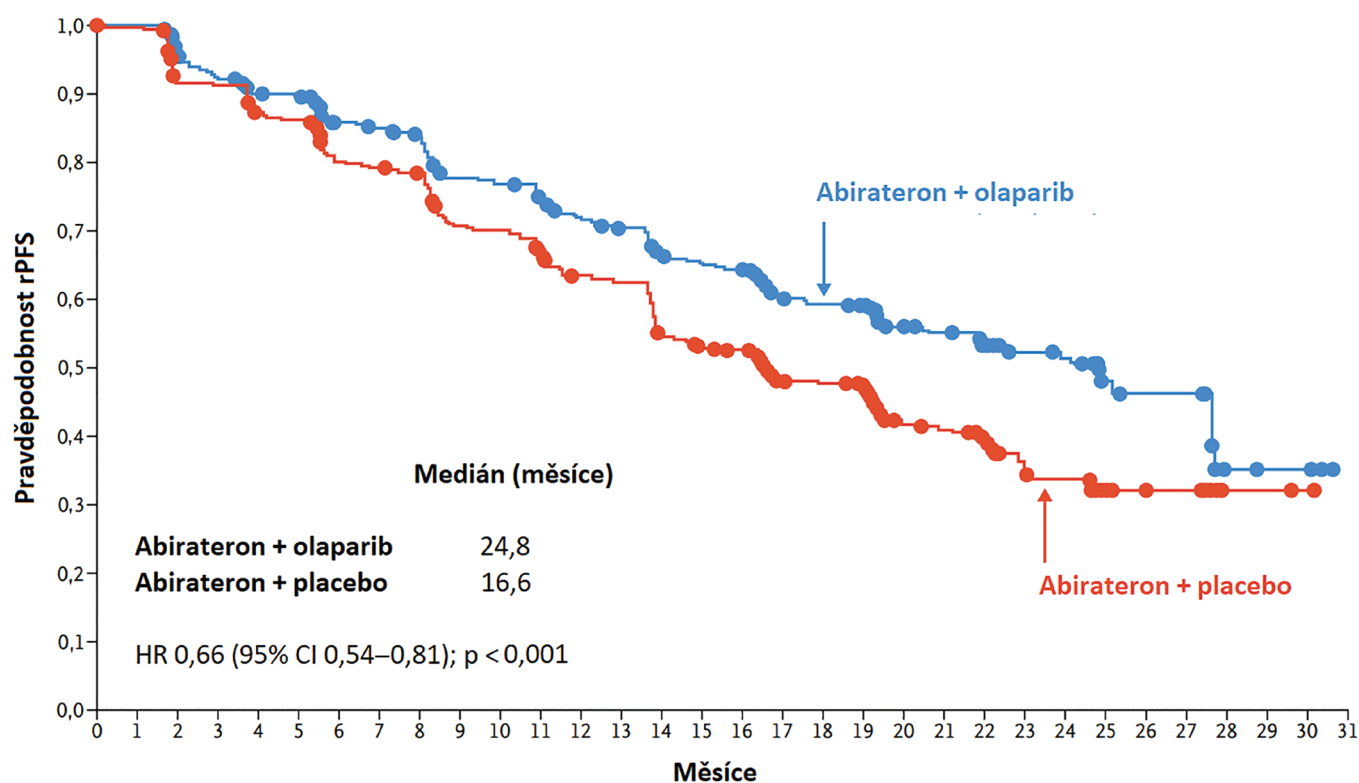
CI 0,50–0,97; $p = 0,02$). V kohortě B nebylo přežití rozdílné (medián 14,1 vs. 11,5 měsíců; HR 0,96; 95% CI 0,63–1,49). Tato publikace tedy spíše potvrzuje indikační omezení pro použití olaparibu pouze u mužů s BRCA1/2 pozitivní mutací.

Studie PROpel se posunula o stadium blíže, zařadila pacienty s mCRPC bez předchozí léčby, tedy zde byl olaparib použit v první linii (8). Vycházela z „dvojkové“ studie s olaparibem, abirateronem a docetaxelem, která u mužů s CRPC bez ohledu na stav HRR prokázala delší rPFS ve srovnání s abirateronem a placebem (HR 0,65; 95% CI 0,44–0,97; $p = 0,034$) (9). Studie PROpel tak umožnila podání docetaxelu v případě hormonálně senzitivního KP. Jednalo se o studii fáze III, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou placebem. Vhodní muži byli randomizováni v poměru 1:1 v podání buď 1 000 mg abirateron acetátu (AA) p.o. denně v kombinaci s olaparibem 300 mg p.o. dvakrát denně nebo placebem. Všichni obdrželi 5 mg prednisonu nebo prednisolonu dvakrát denně a všichni měli standardní ADT. Primární cíl představoval investigátorem hodnocené rPFS nebo úmrtí

z jakýchkoli příčin bez potvrzené progresse nádoru. Do studie vstoupili tzv. all-comers, zařazení tak byli všichni muži bez ohledu na mutační stav. Ten se samozřejmě v rámci studie sledoval a tkáň nebo krev pro genetickou analýzu získali od 98 % pacientů. Mezi vyšetřované HRR geny výzkumníci zahrnuli ATM, BRCA1/2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D a RAD54L. Pacienty následně rozdělili do tří skupin: HRRm, non-HRRm, HRRm neznámé. Mezi hlavní sekundární cíle patřily OS, doba do následní terapie nebo úmrtí, doba do sekundární progresse nebo úmrtí a kvalita života podle dotazníku Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer (FACT-P). Celkem 399 mělo přiřazený olaparib s AA a 397 AA s placebem. Podle mutačního stavu byly stanoveny následující kohorty: HRRm 28,4 %, non-HRRm 69,3 % a HRRm neznámé 2,3 %. Střední doba rPFS byla v celé studii významně delší pro olaparib s AA (medián 24,8 vs. 16,6 měsíců; HR 0,66; 95% CI 0,54–0,81; $p < 0,001$) (Obr. 3). V celé studii tak došlo ke snížení rizika progresse nebo úmrtí při léčbě olaparibem s AA o 34 %.

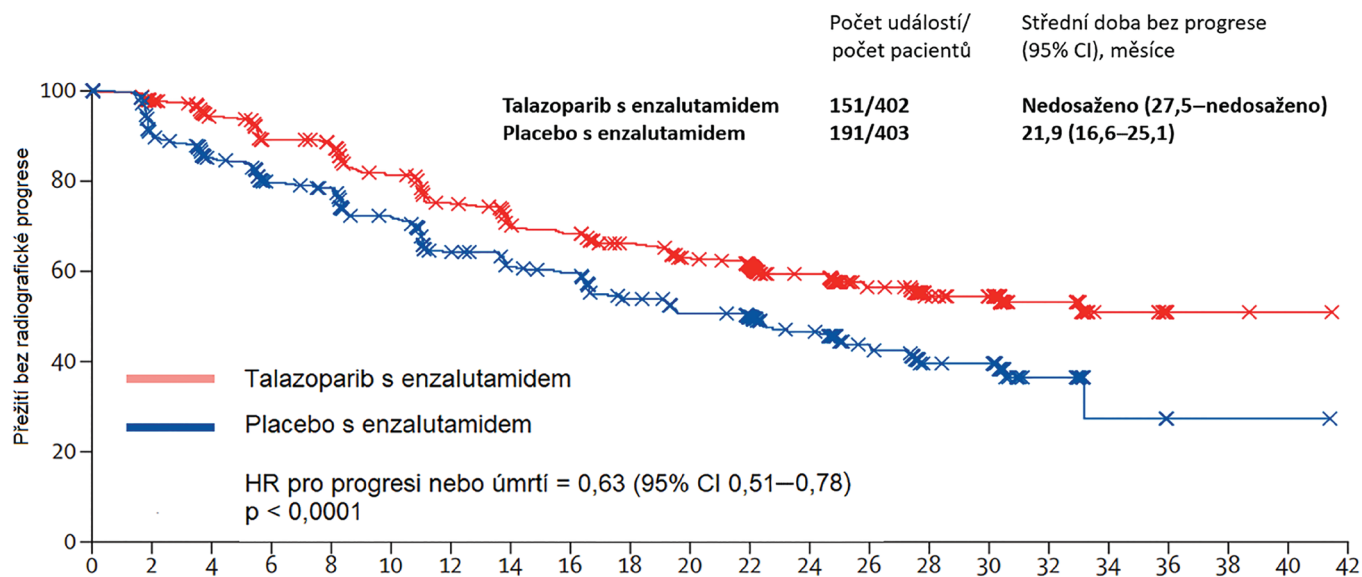
Přežití bez progresse bylo také pozorováno napříč všemi předem určenými podskupinami pacientů. Z těch nevýznamnějších jmenujme zlepšení rPFS u non-HRRm, tedy u pacientů, u kterých nebyly žádné genové mutace potvrzeny (HR 0,76; 0,60–0,97). Kombinace olaparibu s AA tak snížila riziko progresse i u „mutačně“ negativních pacientů o 24 %. Zůstává samozřejmě otevřené, nakolik se na tomto snížení rizika podílel samotný abirateron, protože zde se jedná o jednoznačně účinnou látku. Pro zodpovězení této otázky by musela být studie postavena na srovnání olaparib pouze vs. olaparib + AA vs. AA pouze. Ohledně sekundárních cílů nemohli autoři hodnotit OS pro malý počet událostí, nicméně větší počet pacientů v kontrolní větvi obdrželo další léčbu (132 vs. 173 mužů), změny v FACT-P nebyly statisticky významné (průměrné snížení -4,85 vs. -4,03 ve skupině olaparib vs. placebo; rozdíl -0,82; 95% CI -3,56–1,92). Ve studii PROfound nebyly zjištěny žádné nové NÚ, anémie třetího stupně ve studijní větvi opět překonala kontrolní skupinu (15,1 vs. 3,3 %).

Obr. 3. Přežití bez radiografické progresse ve studii PROpel (podle 8)



rPFS – přežití bez radiografické progresse, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

Obr. 4. Přežití bez radiografické progresie ve studii TALAPRO-2 (podle 11)



HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti

V roce 2024 je olaparib v ČR indikován v monoterapii pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací BRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek (není přesně specifikováno, nicméně bude se jednat nejspíše o AA nebo enzalutamid). Dále v kombinaci s AA v léčbě pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie (tj. první linie) (10). Úhrada zatím stanovená není, žádost na paragraf 16 ale již např. na Onkologické klinice VFN a 1. LF UK Praha byla v několika případech úspěšně podána.

Další PARP inhibitory v léčbě CRPC

Výsledky klinických studií fáze III máme k dispozici také u několika dalších preparátů. Ve studii TALAPRO-2 byli pacienti s mCRPC randomizováni k podání talazoparibu nebo placebo, všichni užívali enzalutamid (11). Ve skupině s talazoparibem došlo k 37% snížení rizika radiografické progresie ve srovnání s větvi s placebem (HR 0,63; 95% CI 0,51–0,78; p < 0,0001). V současné době probíhá ještě studie TALAPRO-3, která zahrnuje pacienty s metastatickým kastráčně senzitivním KP. Primární cíl opět představuje

rPFS (12). Podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) je talazoparib indikován v kombinaci s enzalutamidem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována (13). Studie MAGNITUDE testovala niraparib s AA vs. placebo s AA v první linii léčby mCRPC s HRR pozitivními mutacemi. Střední doba rPFS byla nejdelší v podskupině pacientů s mutací BRCA1/2 léčených niraparibem (medián 16,6 vs. 10,9 měsíců; HR 0,53; 95% CI 0,36–0,79; p = 0,001). Také v celé kohortě mužů užívajících niraparib došlo k významnému prodloužení rPFS (14). Rozdíl v rPFS byl v podskupině s BRCA1/2 mutacemi ještě výraznější při delší době sledování a ve druhé průběžné analýze studie (medián 19,5 vs. 10,9 měsíců; HR 0,55; 95% CI 0,39–0,78; p = 0,0007) (15). V současné době probíhá také studie AMPLITUDE, která testuje niraparib s AA proti placebo s AA u mužů s hormonálně senzitivním metastatickým KP (16). Také rucaparib byl testován ve studii fáze III (TRITON3) (17). Pacienti s ARPI předléčeným mCRPC obdrželi buď rucaparib 600 mg p. o. dvakrát denně nebo jinou léčbu dle volby lékaře (jiný ARPI nebo docetaxel). Všichni museli mít mutaci nejméně v jednom ze tří genů (BRCA1, BRCA2, ATM). Doba do ra-

diografické progresie byla významně delší u pacientů s BRCA1/2 mutací léčených rucaparibem ve srovnání s volbou lékaře (medián 11,2 vs. 6,4 měsíců; HR 0,50; 95% CI 0,47–0,80; p < 0,001). Rucaparib je dále zkoumán ve studii CASPAR pro pacienty s mCRPC bez předchozí léčby a bez ohledu na mutační stav (18). Primární cíl představují rPFS a OS. Studie byla zahájena v roce 2020 s předpokládaným ukončením náboru v roce 2023. Výsledky zatím nejsou k dispozici.

Závěr

V léčbě pacientů s mCRPC získáváme díky PARP inhibitorům další účinnou zbraň. Jedná se první personalizovanou medicínu u KP, kdy největší profit z podání PARP inhibitorů mají muži s deficientní cestou opravy DNA pomocí homologní rekombinace. Olaparib již prokázal efekt v oddálení doby do progresie u pacientů s mCRPC, samostatně po předchozí progresi na abirateronu nebo enzalutamidu a ještě v kombinaci s abirateronem v první linii léčby mCRPC. Také talazoparib má již v SPC uvedenou indikaci pro léčbu mCRPC, zde v kombinaci s enzalutamidem. Jsou k dispozici také výsledky studií s niraparibem a rucaparibem, v ČR zatím bez možnosti podání u mCRPC.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita. Available from: www.svod.cz. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861. [cited] 3.3.2024.
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-262.
3. Al-Akhras A, Hage Chehade C, Narang A, et al. PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Unraveling the Therapeutic Landscape. *Life (Basel)*. 2024;14(2):198.
4. Kolektiv autorů. Modrá kniha České onkologické společnosti [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2023. ISBN: 978-80-86793-55-9. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>. [cited 3. 3. 2024].
5. Lynparza. Ceny a úhrady. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0222935. [cited 2. 3. 2024].
6. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-2357.
8. Clarke NW, Armstrong AJ, Thierry-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9):1.
9. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):975-986.
10. Lynparza: Souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf. [cited 2. 3. 2024].
11. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10398):291-303.
12. Agarwal N, Saad F, Azad AA, et al. TALAPRO-3 clinical trial protocol: phase III study of talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Future Oncol*. 2023 Oct; 26.
13. Talzenna: Souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_cs.pdf. [cited 3. 3. 2024].
14. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-3351.
15. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol*. 2023;34(9):772-782.
16. Rathkopf DE, Chi KN, Olmos D. AMPLITUDE: A study of niraparib in combination with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP for the treatment of patients with deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-altered metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl, TPS176-TPS176.
17. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(8):719-732.
18. Rao A, Ryan CJ, VanderWeele DJ, et al. CASPAR (Alliance A031902): A randomized, phase III trial of enzalutamide (ENZ) with rucaparib (RUCA)/placebo (PBO) as a novel therapy in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2021;39:6 suppl, TPS181.