

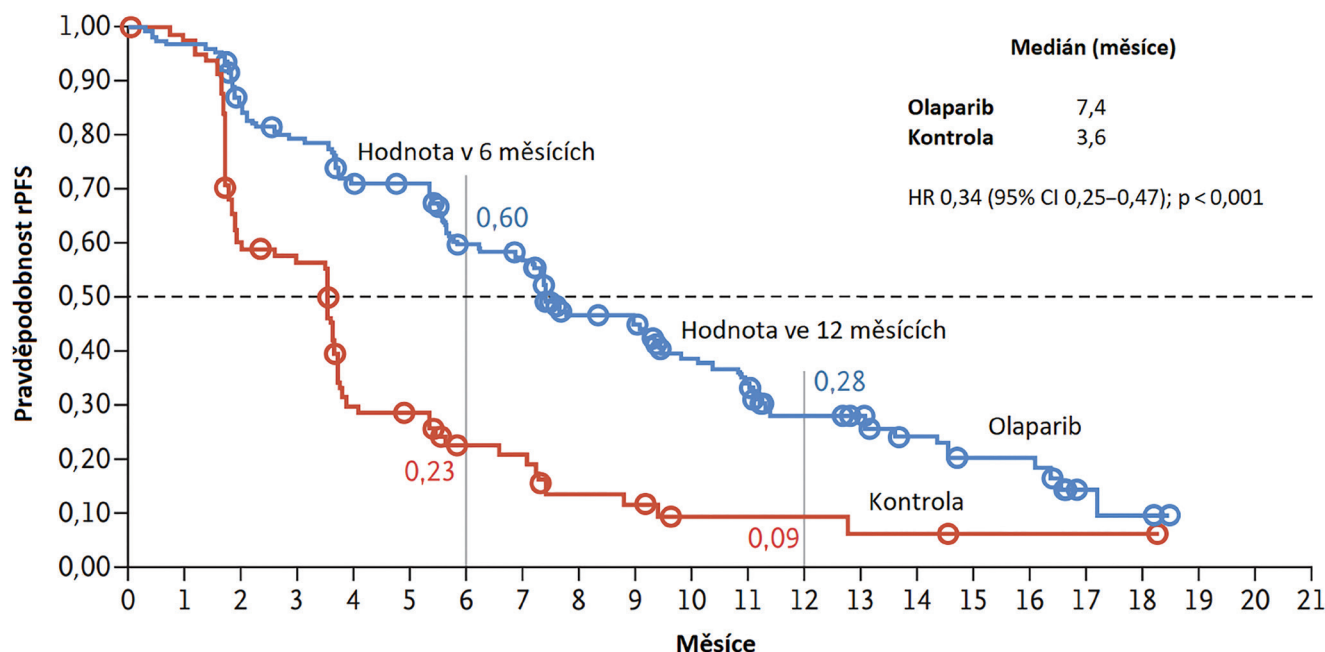
V květnu 2023 úřad umožňuje podat olaparib i pacientům s BRCA pozitivním mCRPC bez předchozí léčby.

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. Přechodí 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