

Olaparyb – zastosowanie oraz badania kliniczne

Olaparib – applications and clinical trials

Sandra Pawińska

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Inhibitory poli-ADP-rybozy to grupa leków przeciwnowotworowych, stosowanych głównie u pacjentów onkologicznych obarczonych mutacją genu *BRCA1/2*. Naczelnym przedstawicielem tej grupy leków jest olaparyb, który zarejestrowany jest pod nazwą Lynparza. Stosowany jest w celu leczenia raka jajnika, piersi, gruczołu krokowego oraz gruczolaka trzustki. Regularnie publikowane są nowe badania, w których szuka się nowych zastosowań lub sprawdza się współdziałanie olaparybu z innymi lekami. Celem niniejszego artykułu jest przegląd najnowszych doniesień w obszarze zastosowań oraz badań klinicznych dla olaparybu. (*Farm Współ* 2023; 16: 171-176) doi: 10.53139/FW.20231625

Słowa kluczowe: olaparyb, *BRCA1/2*, rak, zastosowanie, badania kliniczne

Abstract

Poly-ADP-ribose inhibitors are a group of anti-cancer drugs mainly used for cancer patients carrying the *BRCA1/2* gene mutation. The primary representative of this group of drugs is olaparib, registered as Lynparza. It is used to treat ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer, and pancreatic adenocarcinoma. New studies are regularly published that look for new applications or test the interaction of olaparib with other drugs. This article aims to review recent reports in the area of applications and clinical trials for olaparib. (*Farm Współ* 2023; 16: 171-176) doi: 10.53139/FW.20231625

Keywords: olaparib, *BRCA1/2*, cancer, application, clinical trials

Wprowadzenie

Olaparyb to nowoczesny lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym zastosowaniu. Na rynku farmaceutycznym występuje jako preparat Lynparza w postaci tabletek powlekanych w dawkach 100 mg lub 150 mg substancji leczniczej. Olaparyb jest silnym inhibitorem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP), głównie PARP1 i PARP2, które biorą udział w naprawie DNA, uszkodzonego podczas podziału komórki [1]. Zahamowanie aktywności PARP powoduje zatem, że uszkodzenia DNA komórek nowotworowych nie ulegają naprawie. Szczegółowy mechanizm działania tego leku opiera się na zahamowaniu szlaku BER (naprawy nici poprzez wycięcie zasad, ang. *base-excision repair*) oraz powstawaniu dwuniciowych pęknięć łańcucha DNA komórki nowotworowej (ang. *double strand breaks*, DSB). Proces rekombinacji homo-

logicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest upośledzony u pacjentów obarczonych mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2*, co ostatecznie wiąże się z brakiem możliwości naprawy uszkodzonych elementów DNA. Wynikająca z tych procesów niestabilność genomowa prowadzi do apoptozy komórki nowotworowej [1-3].

Olaparyb – zastosowanie

Charakterystyka produktu leczniczego preparatu Lynparza wskazuje na zastosowanie olaparybu w raku jajnika, raku piersi, raku gruczołu krokowego i gruczolaka trzustki. Olaparyb jest również przeznaczony dla pacjentek chorych na złośliwy nowotwór jajnika, który charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej – HRD (ang. *homologous recombination deficiency*) [1,2].

Funkcjonujące w Polsce programy lekowe to świadczenia gwarantowane, finansowane ze środków

publicznych. Zakwalifikowany pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem. Proces kwalifikacji to bardzo szczegółowy zestaw kryteriów, które muszą zostać spełnione, aby pacjent miał możliwość przystąpienia do leczenia. Rak jajnika, piersi, gruczołu krokowego jak i gruczolakorak trzustki wchodzi w skład wykazu chorób objętych możliwością finansowania leczenia. Możliwości leczenia w ramach programu lekowego ulegają stałej aktualizacji, by spełniać kryteria leczenia onkologicznego na poziomie porównywalnym do innych krajów świata [4].

Rak jajnika

Rak jajnika to nowotwór ginekologiczny generujący wysoką śmiertelność wśród pacjentek. Raport statystyczny z roku 2020 dowodzi, że w Polsce odnotowano 2960 nowych zachorowań oraz 2688 zgonów z powodu raka jajnika [5]. Nowotwór ten nie posiada żadnych charakterystycznych objawów, dlatego też tak wysoki odsetek zgonów spowodowany jest późną diagnozą i wysokim stopniem zaawansowania – trudnym do leczenia [6].

Olaparyb w Polsce stosowany jest tylko w ramach programu terapeutycznego.

Najczęściej w przypadku wskazań do stosowania olaparybu można wymienić nowo zdiagnozowane pacjentki z rakiem jajnika z wysokim stopniem złośliwości (ang. *high grade*, HG) w monoterapii, gdy kobieta jest obciążona mutacją genu *BRCA1/2* lub w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z wykrytą mutacją genu *BRCA1/2* lub z poświadczonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD).

Leczenie może obejmować również odpowiednio zdiagnozowane pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Do programu mogą być zakwalifikowane chore z mutacją w genie *BRCA1/2*, platynowrażliwe tj. z nawrotem choroby onkologicznej w czasie > 6 miesięcy od zakończonej terapii związkami platynowymi [1,2,4].

Olaparyb był pierwszym, zarejestrowanym w 2014 roku inhibitorem PARP, stosowanym jako lek podtrzymujący pierwszego wyboru w leczeniu raka jajnika w USA [7].

Kluczowym badaniem wykazującym jak ogromne znaczenie ma skojarzenie olaparybu z bewacyzumabem w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika jest randomizowane, przeprowadzone w 11. krajach, badanie III fazy PAOLA-1/ENGOT-ov25. Pacjentki podzielono na dwie grupy: grupę badaną,

otrzymującą olaparyb (300 mg, 2 razy na dobę, przez 24 miesiące) + bewacyzumab (15 mg/kg, co 3 tygodnie, przez 15 miesięcy) oraz grupę kontrolną, przyjmującą placebo z bewacyzumabem. Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oceniane było przez przyzmat występowania HRD oraz mutacji genu *BRCA1/2* [1,8]. Wyniki badania wykazały znaczną korzyść u pacjentek z mutacją *BRCA1/2* lub HRD. U chorych z dodatnim HRD, ale niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2* po 5 latach od leczenia, mediana OS w grupie badanej (75,2 miesiące) była wyraźnie większa niż w grupie placebo (57,3 miesiące). Z mutacją genu *BRCA* po 5 latach nadal żyło 73,2% pacjentek w grupie olaparyb + bewacyzumab, a w grupie kontrolnej 53,8%. W podgrupie HRD-dodatnie, ale bez mutacji *BRCA1/2* po 5 latach żyło odpowiednio 54,7% w porównaniu do grupy kontrolnej (44,2%). Wyniki opracowano również dla grupy pacjentek z HRD-ujemnym, w której po 5 latach żyło 25,7% pacjentów w grupie olaparyb + bewacyzumab i 32,3% w grupie placebo + bewacyzumab. Wartość współczynnika czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) dla pacjentek HRD-dodatnich z grupy badanej wynosiła 53,3% [8].

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu III fazy SOLO2 badano skuteczność terapii olaparybem oraz bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów cierpiących na platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z mutacją *BRCA1/2*. Eksperyment przeprowadzono z uczestnictwem 295 pacjentów, podzielonych w stosunku 2:1 – grupa leczona olaparybem obejmowała 196 pacjentów, natomiast grupa placebo 96 chorych. U wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie g*BRCA1/2*m (ang. *germline BRCA1/2 mutation*). Lynparza podawana była pacjentom z grupy badanej w dawce 300 mg (2 x 150 mg) dwa razy na dobę. Parametr PFS uznany był za pierwszorzędowy punkt oceny końcowej, natomiast za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto: PFS2 – czas od randomizacji do drugiej progresji choroby lub śmierci (ang. *time from initial study randomization to 2nd disease progression or death from any cause*), OS, TDT – czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time from randomisation to discontinuation of treatment or death*), TFST – czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (ang. *time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*), oraz HRQoL – jakości życia (ang. *health related quality of life*). Mediana PFS wynosiła

19,1 miesiąca w grupie olaparybu, w porównaniu z 5,5 miesiąca w przypadku grupy *placebo*. Po upływie 2 lat u 43% pacjentów, którym podawano olaparyb nie nastąpiła progresja choroby w porównaniu z 15% pacjentów, u których zastosowano *placebo*. Ponadto, istotne statystycznie wyniki uzyskano dla TFST i PFS2, porównując pacjentów przyjmujących olaparyb i grupę kontrolną. Podsumowując wyniki badania SOLO2, olaparyb zwiększył przeżycie całkowite pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika z występującą mutacją *BRCA1/2* [9].

Wyniki 7-letniej obserwacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA*, uczestniczących z kolei w badaniu SOLO1/GOG 3004, dowodzą o klinicznie znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego przy utrzymaniu terapii podtrzymującej olaparybem (67%) w porównaniu z grupą *placebo* (46,5%) [10].

Rak piersi

Statystyki podane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) dotyczące raka piersi u kobiet są jednoznaczne – to najczęściej występujący nowotwór oraz drugi w kolejności, jeśli chodzi o śmiertelność w tej grupie populacyjnej [5]. Zachorowalność kobiet na raka piersi na terenie Unii Europejskiej (EU) to aż 29% nowych przypadków rocznie, biorąc pod uwagę wszystkie rodzaje nowotworów [11].

Zastosowanie olaparybu obejmuje leczenie pacjentek z mutacją w genie *BRCA1/2* z aktywnym bądź nie receptorem HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor-2*). Leczenie produktem Lynparza obejmuje raka piersi miejscowo zaawansowanego lub rozsianego o wysokim ryzyku, zarówno w monoterapii, jak też w skojarzeniu z terapią hormonalną [1,2].

W przeprowadzonym badaniu III fazy – OlympiA uczestniczyło 140 pacjentek z rakiem piersi, poddanych leczeniu olaparybem (n=64) oraz grupa *placebo*, licząca 74 osoby. Pacjentki obarczone były mutacjami *BRCA1/2*, HER2-ujemnym, wcześniej rozpoznany rakiem piersi o wysokim ryzyku oraz zakończyły chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową. Wyniki uzyskane po roku obserwacji przedstawiają się następująco: w pierwszorzędownym punkcie końcowym oceny czasu przeżycia wolnego od choroby (ang. *invasive disease-free survival*, IDFS) współczynnik ryzyka – (ang. *hazard ratio*, HR) w porównaniu z grupą *placebo* wynosił 0,5. Dla wtórnego parametru końcowego, za jaki przyjęto długotrwałe przeżycie od choroby (ang. *distant disease-free*

survival, DDFS) wartość ta wynosiła 0,41. Analizując przeżycie całkowite odnotowano 3 zgonów w grupie badanej oraz 6 w grupie *placebo*. Wyniki badania dowodzą zatem skuteczności olaparybu w leczeniu raka piersi, co potwierdzają wartości ocenianych parametrów [12].

Rak gruczołu krokowego

Z Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że w roku 2020 rak gruczołu krokowego był to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn oraz drugi w kategorii liczby zgonów [5]. W statystykach publikowanych przez OECD (ang. *Organisation for Economic Cooperation and Development*) rak gruczołu krokowego obejmował 23% wszystkich nowych przypadków zachorowalności na nowotwory wśród mężczyzn w 2020 roku [11]. Rak prostaty może być skorelowany z występowaniem mutacji dziedzicznych lub somatycznych, na których wpływ mają liczne czynniki ryzyka tj. palenie wyrobów tytoniowych, otyłość oraz wiek [13]. Obecnie istnieje kilka strategii leczenia raka gruczołu krokowego w tym: chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia czy chirurgia. Terapia deprivacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) pomimo bardzo wysokiej, początkowej skuteczności leczenia raka prostaty doprowadzić może do jego rozwinięcia się w postać opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration resistant prostate cancer*, CRPC), przerzutowego CRPC (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) i neuroendokrynnego raka gruczołu krokowego (ang. *neuroendocrine prostate cancer* NEPC) [14].

Olaparyb stosowany jest w monoterapii przerzutującego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Terapia olaparybem jest potwierdzona również w połączeniu z abirateronem, prednizonem lub prednizolonem [1,2].

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy – PROpel obejmowało pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy wcześniej przeszli terapię docetakselem. Pacjentów podzielono losowo w stosunku 1:1 na grupę badaną otrzymującą olaparyb (300 mg dwa razy na dobę) wraz z abirateronem (1000 mg raz na dobę) oraz grupę kontrolną, której podano *placebo* w połączeniu z abirateronem (1000 mg raz na dobę). Parametr rPFS – przeżycie wolne od progresji radiologicznej (ang. *radio-graphic progression-free survival*) był istotnie wyższy w grupie olaparyb + abirateron, w której mediana wynosiła 24,8 miesiąca, w porównaniu do grupy kon-

trolnej – 16,6 miesiąca. Poprawę rPFS obserwowano zarówno w grupie obarczonej mutacjami HRR, jak też bez mutacji HRR. Podsumowując, badanie wykazało pozytywny wpływ połączenia olaparybu z inhibitorem biosyntezy androgenów – abirateronem u badanej grupy pacjentów [13,15].

Gruczolakorak trzustki

Oszacowano, że w 2020 roku po zsumowaniu statystyk u kobiet i mężczyzn wystąpiło ok. 3589 nowych zachorowań na nowotwory trzustki [5].

Olaparyb jest jedynym lekiem wskazanym do leczenia podtrzymującego przerzutującego gruczolakoraka trzustki z obecnością dziedzicznych *BRCAM* w monoterapii [16].

Badanie III fazy POLO przeprowadzono w celu potwierdzenia znaczącego wpływu olaparybu na czas bez znaczących objawów progresji lub toksyczności choroby (ang. *time without significant symptoms of disease progression or toxicity*, TwiST) i TwiST skorygowany o jakość życia (Q-TwiST). W badaniu zrandomizowano 154 pacjentów, z czego olaparyb podawano 92 osobom, natomiast pozostałe 62 osoby otrzymały placebo. TwiST był istotnie dłuższy dla grupy z olaparybem w porównaniu z podaniem placebo (14,6 vs 7,1 miesięcy). Analizując natomiast Q-TwiST będący sumą: TwiST, TOX- czasu przed progresją choroby z istotnymi objawami toksyczności (ang. *toxicity; time before disease progression with significant symptoms of toxicity*) i REL- czasu od progresji choroby do zgonu (ang. *relapse; time after disease progression until death or censoring*) nie zaobserwowano znaczących korzyści (18,4 vs 15,9 miesięcy). Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze wnioski [17] i dowodzą o istotnym wpływie terapii podtrzymującej olaparybem na przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej oraz zachowanie jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQOL) również przy uwzględnieniu toksyczności [18].

Olaparyb – najnowsze badania kliniczne

W 2023 roku opublikowano wyniki kilku badań klinicznych z zastosowaniem olaparybu, których celem było znalezienie nowego zastosowania klinicznego tego leku. Ponadto badane są połączenia olaparybu z innymi lekami dla jednostek chorobowych, w których jest już zarejestrowany.

W styczniu 2023 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy –

BAYOU, którego celem była ocena skuteczności terapii durwalumabem z olaparybem u pacjentów z rakiem moczowodu z przerzutami. Durwalumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin *G1 kappa*. Na rynku farmaceutycznym występuje jako preparat o nazwie Imfinzi [19]. Badanie BAYOU miało udowodnić zwiększenie aktywności durwalumabu w obecności olaparybu u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia związkami platyny. W badaniu brało udział 154 pacjentów, których podzielono na dwie grupy w stosunku 1:1. Grupie badanej podawano durwalumab w dawce 1500 mg *i.v.* raz na 4 tygodnie wraz z olaparybem w dawce 300 mg *p.o.* dwa razy na dobę. Pacjentom z grupy kontrolnej podawano sam durwalumab w takiej samej dawce, co grupie badanej. Przeżycie wolne od progresji nowotworowej wynosiło 4,2 miesiąca dla pacjentów leczonych durwalumabem skojarzonym z olaparybem w porównaniu do 3,5 miesiąca dla grupy kontrolnej, otrzymującej sam durwalumab. Wyniki PFS dla 20% pacjentów z obecną mutacją BRCA były równe 5,6 miesiąca dla grupy badanej i 1,8 miesiąca dla grupy kontrolnej. Oceniono również częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, określonych przez *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03*, która wynosiła 18 i 9%, odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej. Stwierdzono, iż połączenie durwalumabu z olaparybem zapewniło korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji, ale dla pacjentów z upośledzonym procesem HRR. Dla pozostałych pacjentów oceniane połączenie lekowe nie przyniosło oczekiwanych efektów [20].

Badano również połączenie olaparybu z cediranibem u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Cediranib to inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów VEGF-1,-2 i -3 (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*), a mechanizm jego działania polega na hamowaniu ekspresji genów naprawy rekombinacji homologicznej – HRR. W badaniach przedklinicznych wykazywał również zwiększenie wrażliwości tkanki nowotworowej na działanie inhibitorów PARP. W tym randomizowanym, otwartym badaniu II fazy pacjenci zostali losowo podzieleni w stosunku 1:1 na grupę A – eksperymentalną, otrzymującą 30 mg cediranibu raz na dobę i olaparyb w dawce 200 mg dwa razy na dobę oraz grupę B – kontrolną, otrzymującą olaparyb w monoterapii w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem oceny końcowej u 90 pacjentów był rPFS, którego mediana wynosiła 8,5 i 4,0

miesiąca, odpowiednio w grupach A i B. Natomiast drugorzędowym punktem końcowym u pacjentów z upośledzonym procesem HRR był rPFS oraz mCRPC. Pod uwagę brano była również częstość występowania działań niepożądanych o stopniu ciężkości 3-4, która wynosiła odpowiednio 61% dla grupy badanej oraz 18% dla grupy kontrolnej. Wyniki badania donoszą o zwiększonym parametrze rPFS w grupie cediranib + olaparyb w porównaniu z samym olaparybem, bez względu na występowanie mutacji genu BRCA2. Połączenie tych dwóch leków poza wspomnianą korzyścią niesie za sobą zwiększoną częstotliwość występowania działań niepożądanych, mających wpływ na samopoczucie oraz jakość życia pacjenta [21].

Podsumowanie

Najnowsze badania opublikowane od początku 2023 roku to kolejne fazy badań klinicznych, oceniające bezpieczeństwo oraz skuteczność działania jednego z najbardziej znanych inhibitorów polimeraz poli-ADP-rybozy – olaparybu. Najczęściej badanymi parametrami są przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji nowotworowej. Wyniki badań są bardzo obiecujące na korzyść stosowania olaparybu,

którego włączenie do terapii zazwyczaj znacząco zwiększa PFS i/lub OS. Prowadzone są również badania mające na celu znalezienie nowych wskazań lub nowego połączenia z innymi lekami, aby zwiększać możliwości zastosowania olaparybu. Wiele badań jest jeszcze w trakcie realizacji, dlatego z niecierpliwością czekamy na publikację ich wyników, aby wciąż poszerzać wiedzę na temat olaparybu, wpływając na zwiększenie efektywności leczenia onkologicznego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sandra Pewińska

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej,
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3; 60-806 Poznań

☎ (+48) 669 101 339

✉ s.pewinska@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza 100 mg, 150 mg; AstraZeneca; https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SIL/ShortInfo_Lynparza.pdf [data dostępu: 27.07.2023].
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza 100 mg, 150 mg; European Medicines Agency; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.09.2023].
3. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:217-33.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 w sprawie wykazy refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywienia oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023, zakładka – Programy lekowe; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> [data dostępu: 06.09.2023].
5. Krajowy Rejestr Nowotworów; Raporty; <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [data dostępu: 05.09.2023].
6. Tossetta G, Fantone S, Montanari E, et al. Role of NRF2 in Ovarian Cancer. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(4):663.
7. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION Lynparza 150 mg, 100 mg, U.S. Food and Drug Administration; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208558s024lbl.pdf [data dostępu: 29.08.2023].
8. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol.* 2023;34(8):681-92.
9. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-31.
10. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609-17.
11. OECD (2023), Krajowe profile dotyczące nowotworów: Polska 2023, EU Country Cancer Profiles, OECD Publishing, Paris; <https://doi.org/10.1787/aab579a7-pl>. [data dostępu: 29.07.2023].
12. Yamauchi H, Toi M, Takayama S, Et al. Adjuvant olaparib in the subset of patients from Japan with BRCA1- or BRCA2-mutated high-risk early breast cancer from the phase 3 OlympiA trial. *Breast Cancer.* 2023; 30:596-605.

13. Sun P, Zhao W, Li H, et al. STL127705 synergize with olaparib in castration-resistant prostate cancer by inhibiting homologous recombination and non-homologous end-joining repair. *Am J Cancer Res.* 2023; 13(5):2030-40.
14. Dong HY, Ding L, Zhou TR, et al. FOXA1 in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2023;25(3):287-95.
15. Tisseverasinghe S, Bahoric B, Anidjar M, et al. Advances in PARP Inhibitors for Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1849.
16. Walker EJ, Ko AH. Maintenance Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer: Balancing Therapeutic Intensity with Tolerable Toxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(14):3657.
17. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929-39.
18. Kindler HL, Yoo HK, Hettle R, et al. Patient-centered outcomes in the POLO study of active maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *Cancer.* 2023;129(9):1411-8.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; European Medicines Agency; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 06.09.2023].
20. Rosenberg JE, Park SH, Kozlov V, et al. Durvalumab Plus Olaparib in Previously Untreated, Platinum-Ineligible Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial (BAYOU). *J Clin Oncol.* 2023;41(1):43-53.
21. Kim JW, McKay RR, Radke MR, et al. Randomized Trial of Olaparib With or Without Cediranib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Results From National Cancer Institute 9984. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):871-80.