

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-197/V1/07112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Olaparib (Lynparza®) en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática), que ha progresado tras terapia previa con un nuevo agente hormonal

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Tratamiento del CPRCm	3
OLAPARIB (LYNPARZA®) (16).....	4
Farmacología (16).....	4
Eficacia.....	5
Pacientes incluidos.....	6
Resultados	7
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Comparación con otras alternativas.....	10
Evaluaciones por otros organismos.....	12
Seguridad.....	12
Valoración del beneficio clínico	14
Discusión	15
Conclusión.....	17
Grupo de expertos	19
Anexo.....	20
Referencias.....	23

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. Es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en varones en 2020, con 1,4 millones de casos nuevos y 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental ha presentado en 2020 una incidencia de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad



de 9,8/100.000 habitantes (1). En España la incidencia estimada en 2022 fue de 30.884 casos nuevos, con una mortalidad de 5.922 casos en 2020 (2,3).

La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (2). Así, se estima que hoy en día sólo en torno a un 5% de los pacientes se presenta en fase metastásica en el momento del diagnóstico (3). A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica. Además, de la población general de pacientes con cáncer de próstata alrededor del 8-10% tienen mutación en los genes BRCA1/2.

Prácticamente todos los pacientes que mueren de cáncer de próstata tienen enfermedad en fase metastásica, con un 90% de la mortalidad global siendo atribuible a la enfermedad. La supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata metastásico a los 5 años es del 30% (4,5).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado pivota entorno a la anulación del eje andrógeno-receptor (anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). La terapia hormonal basada en la privación androgénica es desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata avanzado. Los fármacos más usados son aquellos que actúan sobre la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LH-RH]. Estos incluyen por una parte a los análogos de la LH-RH (leuprorelina, goserelina y triptorelina) que son los más comúnmente prescritos en nuestro entorno y por otra a los antagonistas de la LH-RH como degarelix o relugolix (este último no comercializado en España). Cuando se realiza lo que se denomina un bloqueo androgénico completo (BAC) combinando estos moduladores de la LH-RH con antiandrogénos, los antiandrogénos más comúnmente utilizados en la combinación son la bicalutamida, o la flutamida. En la mayoría de los pacientes la castración, bien con un modulador de la LH-RH o con BAC, induce una disminución apropiada de los niveles de PSA, un alivio de los síntomas y la regresión temporal del tumor (6).

La castración tiene una alta eficacia estimada en un 80% en el control de la enfermedad diseminada. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento del cáncer de próstata metastásico sensible a castración suele presentar buenas respuestas iniciales, la mayor parte de pacientes suelen progresar a enfermedad metastásica resistente a la castración (CPRCm), evidenciada por progresión radiológica y/o incremento de niveles de antígeno prostático específico (PSA)⁷, habitualmente en unos 12-18 meses tras el inicio del tratamiento antiandrogénico (3). El Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata (PCWG3) define el cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) a partir de dos criterios: niveles de castración de testosterona sérica (< 50 ng/dl o 1,7 nmol/l), y evidencia de progresión bioquímica o radiológica (según definida por el PCWG3), a pesar de haber mantenido supresión androgénica durante al menos 4-6 semanas (3).

Se han descrito algunos mecanismos que explican la progresión de la enfermedad a pesar de la anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica. Por ejemplo, la sobreexpresión de enzimas implicadas en la biosíntesis de andrógenos conllevaría por mecanismos autocrinos una activación del receptor. Se han descrito así mismo la sobreexpresión del receptor androgénico y mutaciones del mismo, así como cross talk entre el receptor de andrógenos y otros receptores tirosinquinasa de la célula que inducirían su activación (8,9,10).

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes hormonales dirigidos a bloquear la señalización mantenida del receptor de andrógenos que se produce en el CPRC, y que estimula la progresión tumoral aún bajo niveles de castración de testosterona sérica. Dentro de estos nuevos fármacos se encuentra el acetato de abiraterona, que actúa a nivel del eje androgénico inhibiendo la síntesis de andrógenos mediada por la enzima 17 α hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), e inhibiendo de forma directa el receptor de andrógenos. Acetato de abiraterona se da en combinación con prednisona, dada su actividad antiproliferativa y su efecto limitante del exceso de actividad mineralcorticoide de abiraterona (11).

Por otra parte, también se han desarrollado nuevos inhibidores potentes de la señalización de receptores androgénicos, como la enzalutamida, la apalutamida o la darolutamida, que además de bloquear dicho receptor inhiben su translocación nuclear y la transcripción (12).

Tratamiento del CPRCm

Tratamiento de primera línea en CPRCm

Dados los resultados favorables de los estudios previos en términos de SLPr, SG y objetivos clínicos relacionados con la calidad de vida, docetaxel, y en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos **abiraterona** y **enzalutamida** constituyen en la actualidad la primera opción de tratamiento. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre ellos.

Tratamiento tras progresión a una primera línea con docetaxel

Después de una primera línea de tratamiento con docetaxel, **abiraterona-prednisona**, **enzalutamida** y **cabazitaxel** han demostrado beneficio clínico en términos de SG. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan posicionar estas alternativas terapéuticas dentro de este escenario.

Tratamiento tras progresión con una primera línea basada en un nuevo agente hormonal (enzalutamida, abiraterona)

En la actualidad no hay evidencia consistente que fundamente el tratamiento con un nuevo agente hormonal después de la progresión a otro agente hormonal previo, por lo que la quimioterapia o la terapia con radiofármacos, en pacientes candidatos, serían las opciones disponibles.

Tratamiento de tercera línea después de docetaxel y un nuevo agente hormonal

En el ensayo clínico **CARD** se incluyeron 255 pacientes que se aleatorizaron, en una proporción 1:1, a recibir cabazitaxel (25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) o el inhibidor de la señalización de receptores androgénicos que no había recibido previamente (13).

En el estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa en SLPr en el brazo de cabazitaxel (HR=0,54; IC 95% 0,40 – 0,73; P<0,001, con una mediana de 8 meses en el brazo de cabazitaxel y 3,7 meses en el brazo comparador), evidenciándose también una diferencia estadísticamente significativa en términos de SG (HR=0,64; IC 95% 0,46 – 0,89; P=0,008; mediana de supervivencia de 13,6 meses en el brazo de cabazitaxel y 11 meses en el brazo comparador).

Actualmente **cabazitaxel** es una opción terapéutica con evidencia sólida en pacientes que progresan tras dos líneas terapéuticas con docetaxel y un nuevo agente hormonal (NAH) siempre que la progresión a éste se produzca antes del primer año de tratamiento. A pesar de todo el beneficio es modesto y la toxicidad importante.

Más recientemente se ha autorizado lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) (177Lu-PSMA-617), que en combinación con terapia de privación androgénica con o sin inhibidores de la vía del receptor androgénico, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm positivo al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que han recibido tratamiento con inhibidores de la vía del RA y quimioterapia con taxanos (14).

En pacientes que progresen a docetaxel y presenten metástasis óseas sintomáticas, así como en pacientes que no tengan indicación para docetaxel, puede considerarse el tratamiento con Radio-223 (3,6). Recientemente se ha restringido la indicación de Radio-223 a pacientes que han recibido dos líneas previas de tratamiento, o que no pueden recibir otros tratamientos (15).

Olaparib en CPRCm

El objeto de este informe es la indicación de olaparib como monoterapia en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) cuya enfermedad haya progresado tras terapia previa que incluyera al menos un nuevo agente hormonal.

Las opciones previamente mencionadas de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en el anexo 1, tabla 1.

OLAPARIB (LYNPARZA®) (16)

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) cuya enfermedad haya progresado tras terapia previa que incluyera al menos un nuevo agente hormonal. Esta indicación es el objetivo del presente IPT.

Olaparib también tiene una nueva indicación en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes adultos con CPRcm en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

También está indicado en monoterapia en el cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, de trompa de Falopio o peritoneal primario. Además, está autorizado para cáncer de páncreas metastásico y cáncer de mama, y en combinación con bevacizumab en el cáncer de ovario.

Farmacología (16)

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2 y PARP-3) humanas y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas in vitro y el crecimiento de tumores in vivo, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas. Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales BRCA1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En ausencia de BRCA1 ó 2 funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

En modelos in vivo BRCA deficientes, la administración de olaparib tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global frente al tratamiento sólo con platino.

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en comprimidos (2 x 150 mg), la absorción es rápida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la administración. Presenta un aclaramiento plasmático aparente de ~7 L/h, un volumen de distribución aparente (V_{ee}/F) de ~158 L y una semivida terminal de 15 horas. La unión a proteínas in vitro es aproximadamente del 82% a 10 µg/ml, que es aproximadamente la concentración máxima (C_{max}).

En dosis múltiples, se observa una tasa de acumulación del área bajo la curva (AUC) de 1,8 y la farmacocinética parece ser dependiente del tiempo en pequeña medida.

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Por ello, no se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria

de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Olaparib in vitro es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que in vivo sea un inhibidor leve del CYP3A. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A o sustratos con un estrecho margen terapéutico, por lo que se recomienda realizar una monitorización clínica a las pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con olaparib.

Finalmente, Se ha observado in vitro inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4, siendo más probable que la inducción del CYP2B6 alcance un grado clínicamente relevante. También se ha observado in vitro que olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, P-gp, MATE1 y MATE2K.

Eficacia

Los datos que han sustentado la nueva indicación de olaparib en pacientes con CPRCm y mutación en genes BRCA 1/2 después de la progresión al tratamiento con un nuevo agente hormonal proceden del estudio PROfound (D081DC00007) (17).

Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de olaparib frente a un brazo comparador de NAH (nuevo agente hormonal, como enzalutamida o acetato de abiraterona) a elección del investigador, y en la mayoría de casos determinado por el que no había recibido previamente.

Se incluyeron pacientes de 18 o más años, con diagnóstico de CPRCm. Los pacientes debían haber progresado previamente a enzalutamida o abiraterona y ser elegibles para iniciar un nuevo tratamiento con uno de ambos. Se permitió el uso previo de taxanos. Los pacientes que no habían sido sometidos a castración quirúrgica debían estar en tratamiento con un análogo de LHRH (agonista o antagonista) durante el estudio y tener niveles de castración. Los pacientes debían tener mutaciones en los genes de la reparación de la recombinación homóloga. Así mismo, los pacientes debían tener una función orgánica y de médula ósea normales, con una puntuación de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 a 2. Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente un inhibidor de PARP o una línea previa de tratamiento con quimioterapia citotóxica de ADN (por ejemplo, platinos). También se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales e inmunocomprometidos.

El proceso de screening de mutaciones se realizó en dos partes. En la primera parte, se realizó un screening prospectivo con el test CLIA HRR CTA. Esta población constituyó la población principal para el análisis. La segunda parte se realizó de forma retrospectiva antes del cierre de la base de datos, y en ella se determinaron dos subgrupos: el subgrupo FMI FICDx confirmado (pacientes en los que se determinó la mutación con el test CLIA HRR CTA y se reanalizó si dicha determinación cumplía los criterios de calidad del test FoundationOne CDx), y el subgrupo Myriad gBRCAm confirmado (pacientes en los que se confirmaron mutaciones somáticas o germinales en genes BRCA1/2 con el test BRACAnalysis CDx).

Se establecieron dos cohortes. En la cohorte A se incluyeron pacientes con mutaciones en genes BRCA 1/2 y ATM. En la cohorte B se incluyeron pacientes con mutaciones en otros genes (BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L).

Los pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con olaparib comprimidos a dosis 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día (dosis total 600 mg al día) o tratamiento con un NAH según decisión del investigador. El NAH podía ser enzalutamida, a dosis de 160 mg por vía oral una vez al día, o acetato de abiraterona 1.000 mg por vía oral una vez al día en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día.

El tratamiento continuó hasta progresión o aparición de toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento cruzado con olaparib una vez que el paciente había progresado radiológicamente (según evaluación realizada por un servicio radiológico independiente (SRI) centralizado y ciego antes del cierre de la base de datos, o evaluada por el investigador si se produjo después).

Se realizó una aleatorización con un esquema 2:1, estratificado según tratamiento previo con taxanos (sí/no) y presencia de enfermedad medible determinada por RECIST 1.1 (sí/no).

La variable principal fue la SLPr en la Cohorte A determinada por un SRI utilizando los criterios RECIST 1.1 para determinar la progresión en lesiones en tejidos blandos y los criterios del Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata (PCWG3) para la progresión ósea. Las variables secundarias clave incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada por un SRI, la SLPr medida por SRI en las cohortes A+B, el tiempo hasta la progresión del dolor (THPD), evaluado por la escala Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF), y la supervivencia global (SG). Así mismo, se evaluaron otras variables secundarias no clave, como el tiempo hasta el primer evento óseo sintomático, la duración de la respuesta (medida como el tiempo desde el primer registro de RC/RP hasta la progresión, documentada por criterios RECIST 1.1 o PCWG-3 y evaluada por BICR, o hasta evento de muerte en ausencia de progresión de enfermedad), el tiempo hasta el uso de opiáceos para dolor oncológico, el tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP2), el PSA50 (disminución del PSA de al menos un 50% con respecto al basal) o la calidad de vida (medida por las escalas BPI-SF; FACT-P, del inglés *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer*, y AQA, del inglés *Analgesic Quantification Algorithm*). No obstante, no se ajustó por multiplicidad el análisis de las variables secundarias no claves.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la variable principal, la SLPr en la cohorte A. Se calculó que el análisis de 240 pacientes en la cohorte A con aproximadamente 143 eventos de SLPr (nivel de madurez de los datos del 60%) tendría un poder del 95% para demostrar diferencias estadísticamente significativas en SLPr, asumiendo un nivel de alfa del 5%, y un efecto neto del tratamiento de HR=0,53, que se traduciría en un incremento de 4,5 meses en la mediana de SLPr, asumiendo una distribución exponencial para SLPr. El análisis principal se realizaría una vez alcanzados 143 eventos de SLPr. En la cohorte B no se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra.

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratamiento en la cohorte A (ITT).

Pacientes incluidos

En el estudio 387 pacientes fueron aleatorizados. En la Cohorte A se incluyeron 245 pacientes (162 en el brazo de olaparib y 83 en el comparador) y en la Cohorte B se incluyeron 142 pacientes (94 en el brazo de olaparib y 48 en el comparador).

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los brazos de olaparib y del comparador en pacientes con mutaciones BRCA1/2. Cabe destacar que el porcentaje de pacientes con metástasis viscerales (pulmón e hígado) en el grupo control era superior al del brazo experimental (28% vs 39%), y la mediana de PSA era casi el doble (62,2 μ g/l en el grupo de olaparib y 112,9 μ g/l en el comparador). La mediana de edad fue de 68 años y 67 años en los brazos de olaparib y comparador, respectivamente. La terapia previa en el brazo de olaparib fue 71% de taxano, 41% de enzalutamida, 37% de acetato de abiraterona y 20% tanto de enzalutamida como de acetato de abiraterona. La terapia previa en el brazo comparador fue 60% de taxano, 50% de enzalutamida, 36% de acetato de abiraterona y 14% tanto de enzalutamida como de acetato de abiraterona.

El 58% de los pacientes del brazo de olaparib y el 55% del brazo comparador tenían enfermedad medible al entrar en el estudio. La proporción de pacientes con metástasis óseas, ganglionares, pulmonares y hepáticas fue del 89%, 62%, 23% y 12%, respectivamente, en el brazo de olaparib y del 86%, 71%, 16% y 17%, respectivamente, en el brazo del comparador. La mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento tuvieron un ECOG de 0 o 1 (93% vs 96%). Las puntuaciones de dolor iniciales (el peor dolor de BPI-SF) fueron 0- <2 (52%), 2-3 (10%) o >3 (34%) en el brazo de olaparib y 0- <2 (45%), 2-3 (7%) o >3 (45%) en el brazo comparador.

La mediana del PSA basal fue 57,48 μ g/l en el grupo de olaparib y 103,95 μ g/l en el comparador.

Considerando la cohorte A exclusivamente, en la fecha de corte de datos para SG (20 marzo de 2020), en el brazo de Olaparib, 79 pacientes (49%) recibieron alguna línea posterior de tratamiento tras la discontinuación del fármaco experimental, mientras que en el brazo comparador la recibieron 64 pacientes (77%). De éstos últimos, el 67% recibieron olaparib, 13% docetaxel, 12% cabazitaxel, 2% abiraterona, 1% enzalutamida y un 1% carboplatino.

En el brazo de olaparib, un 16% recibió docetaxel, 12% cabazitaxel, 10% enzalutamida, 7% carboplatino, 7% abiraterona y un 4% lutecio (Lu-177) a la discontinuación del tratamiento experimental.

Cuando la causa de la discontinuación del tratamiento fue la progresión, el 80% de los pacientes del brazo comparador recibieron tratamiento con Olaparib. Se realizó un análisis de sensibilidad para analizar el impacto de este tratamiento cruzado en la evaluación de la SG.

Resultados

Variable principal

En la fecha de corte de datos para el análisis principal del estudio (4 de junio de 2019), cuando 174 de 245 pacientes habían presentado progresión por imagen de acuerdo con una valoración por un SRI, olaparib mostró un beneficio significativo en SLPr (variable principal del ensayo) frente al brazo comparador (enzalutamida/acetato de abiraterona según elección del investigador) en la cohorte A (cohorte principal del estudio). La mediana de tiempo a la progresión radiológica fue de 7,4 v 3,6 meses para olaparib y la rama control respectivamente con un HR de 0,34 (IC 95% 0,25 – 0,47; $p < 0,001$).

Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 1, tabla 2.

Variables secundarias:

En el análisis de la SLPr en las cohortes A + B se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo de tratamiento con olaparib (5,8 vs 3,5 meses; HR=0,49, IC 95% 0,38-0,63), con una diferencia mediana de 2,3 meses. Los resultados en el subgrupo FMI FICDx fueron congruentes con los resultados de la población principal de análisis (HR=0,49, IC 95% 0,38-0,63, y una mediana de 6,21 meses). En el subgrupo Myriad gBRCAM se observaron resultados más favorables que en la población principal y el subgrupo FMI FICDx, con un HR de 0,08 (IC 95% 0,03-0,18) y una mediana de 10,12 meses.

En cuanto a SG, en la fecha de corte de los datos para el análisis principal (04 de junio de 2019) los datos tenían una madurez del 38% para SG. El análisis final de SG se realizó cuando los datos alcanzaron un nivel de madurez del 60% (fecha de corte de los datos: 20 de marzo de 2020). Se encontraron diferencias significativas en SG (HR=0,69, IC 95% 0,50-0,97), con una diferencia mediana de 4,4 meses (19,09 vs 14,69 meses).

En TRO también se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR= 20,86, IC 95% 4,18-379,18). En el brazo de olaparib 27 pacientes (32,1%) alcanzaron respuesta parcial y 1 paciente (1,2%) alcanzó respuesta completa, mientras que en el brazo comparador 1 paciente (2,3%) alcanzó respuesta parcial.

Por otra parte, el análisis de la variable THPD encontró diferencias estadísticamente significativas con un HR de 0,44 (IC 95% 0,22-0,91).

En cuanto al resto de variables secundarias (cohorte A), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP2 (HR=0,53, IC 95% 0,36-0,79, medianas de 17,22 meses frente a 10,64 meses, respectivamente), el tiempo hasta el primer evento óseo sintomático (HR=0,37, IC 95% 0,20-0,70) y el tiempo hasta el uso de opiáceos para dolor oncológico

(HR=0,61, IC 95% 0,38-0,99). En el brazo de olaparib 66 pacientes (40,7%) frente a 6 pacientes (7,2%) presentaron respuesta confirmada en términos de PSA50. Los pacientes del brazo de olaparib presentaron una mediana de duración de respuesta de 5,88 meses (IC 95% 5,52-9,03) frente a 7,39 meses en el brazo comparador (IC 95% no calculable).

En relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas en los dominios de alivio del dolor (escala BPI-SF, ítem 3), ni en el tiempo hasta la progresión de la severidad del dolor (escala BPI-SF, dominio severidad del dolor). Sí se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la interferencia del dolor (diferencia mediana de -0,85, IC 95% -1,31, -0,39), así como en las escalas relacionadas con la calidad de vida, con un menor deterioro a favor del brazo de olaparib, como la escala global FACT-P (diferencia mediana de 6,21, IC 95% 0,12-12,30, valores de -6,23 vs -12,44), TOI (del inglés Trial Outcome Index, diferencia mediana de 5,35, IC 95% 0,62-10,08, valores de -3,77 vs -9,13), PCS (del inglés Prostate Cancer Subscale, diferencia mediana de 2,34 IC 95% 0,42-4,27, valores de -0,28 vs -2,62) y FAPSI-6 (del inglés FACT Advanced Prostate Symptom Index 6, diferencia mediana de 1,95 IC 95% 0,50, 3,40, valores de 0,03 vs -1,92).

Se realizó un análisis de subgrupos mediante regresión de Cox estratificada. Los factores preespecificados incluyeron uso previo de taxanos, enfermedad medible basal, presencia de metástasis en evaluación basal (en hueso, vísceras y otras localizaciones), PS (ECOG), edad, región, raza y PSA basal. El beneficio de SLPr fue consistente en todos los subgrupos, sin interacción significativa.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLPr entre el brazo de olaparib y el brazo comparador en el subgrupo con mutaciones ATM de la cohorte A, con una diferencia mediana de 0,66 meses. Tampoco se encontraron diferencias significativas en SG (HR=0,93, diferencia mediana de 2,43 meses).

Se realizó un análisis de subgrupos en la cohorte B excluyendo a pacientes con mutaciones en BRCA1/2 y ATM (un total de 4 pacientes incorrectamente asignados a la cohorte B). En este análisis no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLPr, siendo además numéricamente desfavorable al brazo de olaparib, comparado con el brazo de NAH. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG (manteniendo una diferencia numérica favorable al brazo de olaparib, como se había observado en el análisis de la cohorte B), ni en otras variables como THPD o TRG.

Los resultados clínicos obtenidos en el ensayo PROfound en pacientes con CRPCm y mutaciones de BRCA1/2 fueron muy similares independientemente de que hubiesen o no recibido quimioterapia previa con taxanos.

En el momento del análisis final de la SG dentro de la población BRCA1/2, en el subgrupo que no habían recibido un taxano previo, no se había alcanzado la mediana de SG para los pacientes en la rama de olaparib, siendo dicha mediana de 18,8 meses en la rama control (HR 0,30, 95%, 0,10-0,78); entre aquellos pacientes que habían recibido previamente taxanos, la mediana de supervivencia era de 17,4 meses en la rama de olaparib vs 12,6 meses en la rama control (HR 0,64; 0,39-1,08).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio PROfound fue aleatorizado y controlado. Así mismo, el efecto fue congruente en los subgrupos FMI FICDx y Myriad gBRCAm, así como en diferentes variables del estudio. También se realizó un análisis de subgrupos en pacientes que habían recibido previamente enzalutamida y abiraterona y habían progresado, para analizar el impacto de la resistencia cruzada a ambos fármacos en el efecto observado en el estudio. Se observó un beneficio en términos de SLPr y SG, consistente con el observado en la población principal de análisis. Estos aspectos confieren validez interna y consistencia metodológica al diseño.

En el estudio se utilizó un diseño abierto, debido a la dificultad para realizar el enmascaramiento. Sin embargo, la implementación de un SRI para el análisis de las variables de eficacia aporta consistencia a la evaluación de los resultados del estudio.

Por otra parte, la aleatorización se estratificó en función del tratamiento previo con taxanos (sí vs no) y la presencia de enfermedad medible basal (sí vs no). Esta estratificación contribuyó a disminuir la heterogeneidad derivada de la variabilidad en el tratamiento previo con docetaxel y cabazitaxel.

Se realizaron varios análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta la evaluación de la SLPr por el investigador, el sesgo de deserción (en inglés "*attrition bias*"), el sesgo del tiempo de evaluación, evaluación de progresión clínica inequívoca como evento, criterios revisados de progresión ósea añadiendo progresión clínica inequívoca, y censura de pacientes que fueron tratados con una línea posterior de tratamiento o finalizaron el tratamiento de estudio en ausencia de progresión y muerte. En todos los análisis de sensibilidad mencionados se seguía observando una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal del estudio, SLPr, siendo consistente con el análisis principal del estudio.

La mayoría de características basales de la población estuvieron bien balanceadas, incluyendo la histología (principalmente adenocarcinoma), el ECOG (PS) basal (0-1) y el valor de Gleason total al diagnóstico (7-9), excepto el PSA basal y el porcentaje de pacientes con metástasis viscerales, dos variables pronósticas que favorecerían al grupo control. La mayor parte de pacientes de las cohortes A + B progresaron estando tratados con NAH para tratamiento de CPRCm (98%), y la mayor parte de ellos recibieron al menos dos líneas previas de tratamiento (58,8%), estando estos porcentajes bien balanceados en las cohortes A y B y en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, la secuencia de tratamiento fue heterogénea en los diferentes pacientes, aumentando la heterogeneidad de la población en cuanto a este factor, e incluyendo pacientes que no habían recibido la secuencia estándar de tratamiento.

Por otra parte, en el ensayo clínico PROfound el comparador se basó en el tratamiento con NAH (enzalutamida/acetato de abiraterona según elección del investigador). Este comparador no es representativo de las guías actuales, en las que no se recomienda la introducción de un NAH cuando el paciente ha progresado a un agente hormonal previo^{3,6}.

En el estudio PROfound un 66% de los pacientes habían recibido una línea previa de tratamiento con taxano. Por tanto, el 34% de los pacientes incluidos en el estudio que no habían recibido taxano previamente a la inclusión en el estudio serían tributarios de una primera línea con docetaxel. Además, 95 pacientes (37,1%) asignados al brazo de olaparib y 48 pacientes (36,6%) asignados al brazo comparador recibieron docetaxel previo como tratamiento del CPRCm. Estos pacientes serían tributarios a recibir cabazitaxel, 177Lu-PSMA-617 o radio-223. Por tanto, el comparador elegido no refleja el posicionamiento actual en las guías de tratamiento. Si bien, se debe señalar que 177Lu-PSMA-617, que podría ser un comparador para una parte de la población, no estaba disponible en el momento del desarrollo clínico de olaparib para la indicación evaluada en este IPT.

Por otra parte, una limitación importante para la aplicabilidad del estudio en la práctica es que el objetivo principal fuera solamente la SLPr, variable intermedia, orientada a la enfermedad, mientras que la SG, variable final, orientada al paciente, fue una variable secundaria. Teniendo en cuenta la escasa supervivencia global de los pacientes con CPRCm, esta limitación es aún más importante para valorar un posible beneficio clínico del tratamiento en el paciente.

En el estudio se permitió el tratamiento cruzado con olaparib, y también se permitió que algunos pacientes recibieran olaparib fuera del contexto del ensayo clínico (uso fuera de indicación, otros ensayos clínicos), aspecto que podría generar un efecto confusor en el análisis de SG y SLP2. De hecho, un 80% de los pacientes con progresión confirmada por el SRI en el brazo comparador recibieron tratamiento cruzado con olaparib. Para mitigar esta posible confusión en el análisis, se implementó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta el posible impacto del tratamiento cruzado y los resultados siguieron siendo consistentes con el análisis principal, mostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo de olaparib (HR=0,42 (IC 95% 0,19-0,91)).

La variable SLP-2, es clínicamente relevante, dado que permite analizar el mantenimiento del efecto de olaparib en líneas de tratamiento subsiguientes. Algunos estudios exploratorios y observacionales han sugerido una asociación positiva entre SLP-2 y SG (18,19), y en el caso del estudio PROfound, en el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa en términos de SG, el análisis de la SLP-2 puede ser de interés para reforzar el beneficio clínico observado.

No obstante, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, incluyendo SLP-2, y por el momento los datos de esta variable deben tomarse con precaución y como exploratorios.

Por otra parte, la calidad de vida y los resultados centrados en el paciente, medidos por las escalas BPI-SF, FACT-P y AQA, también se analizaron como una variable secundaria no clave y sus resultados deben considerarse exploratorios. El tiempo hasta la progresión del dolor, evaluado por la escala BPI-SF, sí fue evaluado como una variable secundaria clave. Sin embargo, por sí solo no es suficiente para reflejar un potencial beneficio clínico en todas las dimensiones de calidad de vida percibidas por el paciente. Estos resultados comunicados por los pacientes deben interpretarse con precaución debido al diseño abierto del estudio.

En el estudio se detectaron más desviaciones graves al protocolo en la cohorte B (12%) que en la cohorte A (5,3%). Sin embargo, la proporción de dichas desviaciones estuvo bien balanceada entre ambos brazos de tratamiento en ambas cohortes. Dado que la proporción de desviaciones graves al protocolo superó el 10%, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes que presentaron desviaciones graves en la cohorte B, y los resultados fueron consistentes con los observados tras el análisis principal por intención de tratamiento en la cohorte B.

Finalmente, en torno a 24-30% de los pacientes con CPRcm presentan mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN (HRR), y de ellas las mutaciones en los genes BRCA1/2, sensibles al tratamiento con inhibidores de PARP, son de los tipos más frecuentes, siendo las mutaciones BRCA1/2, alrededor del 8-10% de los casos. En la actualidad se recomienda la detección de BRCA en pacientes con cáncer de próstata metastásico, y en los pacientes con mutaciones en BRCA1/2 se indica tratamiento con olaparib³. Considerando estos datos, se podría asumir que el tamaño de la población potencialmente tratable sería relevante de cara al análisis de la utilidad práctica.

Comparación con otras alternativas

Tratamiento tras progresión con una primera línea basada en un nuevo agente hormonal (enzalutamida, abiraterona)

En la actualidad no hay datos sólidos de otras alternativas terapéuticas tras progresión a una primera línea basada en un NAH. En esta línea actualmente se recomienda tratamiento con docetaxel o radio-223 (20).

No se dispone de comparaciones directas entre olaparib y docetaxel. Tampoco se dispone de comparaciones indirectas ajustadas, y probablemente no sea posible realizarlas por las diferencias existentes entre las poblaciones incluidas en ambos estudios.

Tratamiento de tercera línea después de docetaxel y un nuevo agente hormonal

Actualmente cabazitaxel es el tratamiento estándar en este escenario. En el ensayo clínico CARD la población fue similar a la incluida en el estudio PROfound en cuanto a líneas de tratamiento previas, aunque no en cuanto a la selección de pacientes en función del estado mutacional BRCA 1/2. Así mismo, en el estudio CARD se seleccionaron pacientes cuya respuesta a NAH era inferior a 12 meses, y en el estudio PROfound no se tuvo en cuenta la duración de la respuesta a NAH. Los pacientes se aleatorizaron, en una proporción 1:1, a recibir cabazitaxel o el fármaco antiandrogénico que no había recibido previamente (21).

En el estudio CARD se observó una diferencia estadísticamente significativa en SLPr (variable principal) en el brazo de cabazitaxel, evidenciándose también una diferencia estadísticamente significativa en términos de SG. Se registró una mediana de SLPr de 8 meses en el brazo de cabazitaxel y 3,7 meses en el brazo comparador, y una mediana de SG de 13,6 meses en el brazo de cabazitaxel y de 11 meses en el brazo comparador. En cuanto a variables de calidad de vida, en el estudio CARD se observó mejoría del dolor en 51 pacientes (46%) tratados con cabazitaxel frente a 21 pacientes (19%) tratados con abiraterona o enzalutamida ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo a la progresión del dolor fue no calculable en el grupo de cabazitaxel, y 8,5 meses en el grupo de abiraterona o enzalutamida (HR=0,55, IC 95% 0,32-0,97; $p=0,035$).

La mediana de tiempo a la aparición de eventos óseos sintomáticos fue no calculable en el grupo de cabazitaxel, y 16,7 meses en el grupo de abiraterona o enzalutamida (HR=0,59, IC 95% 0,35-1,01; p=0,050). La mediana de tiempo hasta el deterioro de la puntuación en la escala FACT-P fue de 14,8 meses con cabazitaxel y 8,9 meses con abiraterona o enzalutamida (HR= 0,72, IC 95% 0,44-1,20; p=0,21). Así mismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la valoración basal en la escala EQ-5D-5L a favor de cabazitaxel (p=0,03). No se observaron diferencias significativas con la escala visual analógica EQ-5D-5L (22).

Otra opción de tratamiento en tercera línea o posterior (tras un nuevo agente hormonal y una o más líneas de taxanos) sería 177Lu-PSMA-617 (Pluvicto®). No obstante, su autorización es posterior a la autorización de la indicación de olaparib evaluada. Pluvicto® ha mostrado beneficio clínico en el estudio principal fase III VISION (23,24) en pacientes con CPRCm tras tratamiento con al menos un agente hormonal y dos líneas de quimioterapia previa, o tras una única línea de quimioterapia previa si el paciente no es candidato a una segunda línea de quimioterapia. En el EC VISION, 177Lu-PSMA-617 se comparó con el mejor estándar de tratamiento, que dependía de la elección del médico. La principal limitación del estudio VISION fue la falta de comparación con otras alternativas autorizadas para pacientes con CPRCm y la elección del brazo comparador, que excluye muchas de las opciones terapéuticas con beneficio clínico demostrado en el CPRCm, como la quimioterapia con cabazitaxel o el tratamiento con dicloruro de radio (223Ra). En el EC VISION se obtuvo un beneficio en supervivencia global, con HR 0,62 (IC95%: 0,52; 0,74): p<0,001 y medianas de 15,3 vs. 11,3 meses. Sin embargo, la magnitud y relevancia del beneficio clínico presentan incertidumbre importante, a causa de una elevada tasa de abandono selectivo en el grupo control (56% frente a 1,2% en el brazo de tratamiento), lo que cuestiona la comparabilidad de ambas ramas del estudio pivotal.

Lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán también se ha evaluado en otros estudios en fase II como Lu-PSMA y TheraP. En el estudio Lu-PSMA (25) de un solo brazo se reclutaron 30 pacientes con CPRCm que habían progresado a otros tratamientos. Por otro lado, el estudio TheraP (26), fue un estudio aleatorizado fase II, que incluyó a pacientes con CPRCm para los que cabazitaxel fue considerado el siguiente tratamiento estándar más apropiado después de docetaxel. Por tanto, lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán solo se ha comparado directamente con cabazitaxel en el estudio fase II TheraP.

Por otra parte, en el estudio PROfound se observó una mediana de SLPr de 7,39 meses en el brazo de olaparib y de 3,55 meses en el brazo comparador. En cuanto a SG, como ya se ha dicho anteriormente, se observó una mediana estadísticamente significativa de 19,09 meses, frente a 14,69 meses en el brazo comparador de NAH.

Por otra parte, en el estudio PROfound, como ya se ha comentado, no se encontraron diferencias significativas en los dominios de alivio del dolor. Sí se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la interferencia del dolor, en el tiempo hasta la progresión del dolor, y en algunas escalas relacionadas con la calidad de vida, como la escala FACT-P. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones metodológicas ya reseñadas.

No hay comparaciones directas entre olaparib y cabazitaxel, ni tampoco entre olaparib y 177Lu-PSMA-617. Sí se dispone de un metaanálisis en red, en el que se comparó olaparib (con los datos del estudio PROfound) frente a cabazitaxel (datos del estudio CARD), con un comparador común a olaparib y cabazitaxel (NAH) (27). En este metaanálisis se observó una SLPr superior de olaparib frente a cabazitaxel, especialmente en pacientes con mutaciones de BRCA1/2 y ATM que habían recibido taxanos previamente. En pacientes con mutaciones diferentes de BRCA 1/2 y ATM (cohorte B) se calculó una probabilidad del 83% de que cabazitaxel resultase en una SLPr superior. No se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos en términos de SG, aunque en el subanálisis bayesiano se calculó una probabilidad de 60 a 80% de que cabazitaxel fuera superior a olaparib en pacientes que no habían recibido una línea previa de taxanos.

También se dispone de otra comparación indirecta, realizada entre la cohorte de pacientes que había recibido taxanos previamente a su inclusión en el estudio PROfound (población con mutación en genes BRCA 1/ 2 y población con mutaciones en BRCA y ATM), y los datos disponibles del estudio CARD (28). En esta comparación la SLP fue favorable a olaparib (HR=0,36 IC 95% 0,20-0,64) en la población BRCA mutado, y HR=0,51 IC 95% 0,31-0,84 en la población BRCA y

ATM mutados). No hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de SG HR=0,47, IC 95% 0,12–1,79 en la población BRCA mutado y HR=0,44, IC 95% 0,17–1,10, en la población BRCA y ATM mutados.

Evaluaciones por otros organismos

Desde el punto de vista clínico. además de la guía ESMO que recomienda olaparib como alternativa de tratamiento, a nivel local la guía SEOM fue actualizada con los datos del estudio PROfound incluyendo a olaparib también como alternativa de tratamiento para el CPRCm.

Adicionalmente, el informe de evaluación de fármacos de SEOM elaborado para Lynparza® (olaparib) en la indicación objeto de este IPT, concluye que olaparib ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global, respecto a un tratamiento con una nueva terapia hormonal con abiraterona o enzalutamida y por tanto, olaparib debe ser una de las opciones terapéuticas en los pacientes con un adenocarcinoma de próstata metastático resistente a la castración que presenten una mutación germinal o somática en los genes BRCA1 /2.

Seguridad

Los datos de seguridad más relevantes para el posicionamiento se extraen del ensayo clínico PROfound, en el que se comparó olaparib frente a un brazo comparador de NAH (nuevo agente hormonal, enzalutamida o acetato de abiraterona) a elección del investigador. Todos los pacientes aleatorizados a olaparib (256 pacientes) recibieron el tratamiento asignado, mientras que 1 paciente en el brazo comparador no recibió el tratamiento asignado. La mediana de exposición a olaparib fue de 7,5 meses y a NAH fue de 3,9 meses. Una mayor proporción de pacientes se mantuvo en tratamiento con olaparib durante al menos 3 meses (83,6%), frente al brazo comparador (60%).

La tasa de eventos adversos fue de 95,3% en el brazo de olaparib y 87,7% en el brazo comparador. La proporción de eventos adversos de grado 3 o superior fue del 50,8% en el brazo de olaparib y 37,7% en el brazo comparador. Los eventos adversos considerados graves fueron 35,5% y 23%, respectivamente. La anemia fue el evento adverso grave más frecuente (8,6% en el brazo de olaparib frente a 3,1% en el brazo comparador).

Se produjeron finalizaciones del tratamiento en el 18% de los pacientes tratados con olaparib y en el 8,5% de los pacientes del brazo comparador. El evento adverso que condujo con más frecuencia a la finalización del tratamiento en el brazo de olaparib fue la anemia (7%), y en el brazo comparador fatiga (1,5%). Así mismo, se interrumpió el tratamiento en un 44,9% de los pacientes del brazo de olaparib, y en un 18,5% de los pacientes del brazo comparador. Las causas más frecuentes fueron la anemia (25%) y vómitos (3,1%), respectivamente. Las reducciones de dosis fueron más frecuentes en el brazo de olaparib (22,3%) que en el brazo comparador (3,8%). La causa más frecuente de reducción de dosis fue la anemia (15,6%) y la fatiga (1,5%), respectivamente. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis en el brazo de olaparib fue de 3 meses.

En relación a los efectos adversos de cualquier grado, los que se presentaron en al menos el 10% de pacientes ajustando por exposición paciente-año, analizando las tasas de olaparib y NAH, fueron: anemia (46,1% y 15,4%), náuseas (41,4% y 19,2%), disminución del apetito (30,1% y 17,7%), fatiga (26,2% y 20,8%), diarrea (21,1% y 6,9%), vómitos (18,4% y 12,3%), estreñimiento (17,6% y 14,6%), astenia (15,6% y 13,8%), dolor de espalda (13,7% y 11,5%), edema periférico (12,5% y 7,7%), tos (10,9% y 2,3%), disnea (10,2% y 3,1%), artralgia (9,4% y 10,8%) e infección del tracto urinario (7% y 11,5%). La mayor parte de eventos adversos se produjeron en los tres primeros meses del estudio, con una mayor frecuencia en el brazo de olaparib.

Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes en el brazo de olaparib fueron: anemia (21,5%, 5,4% en el brazo comparador), neutropenia (3,9%, 0% en el brazo comparador) y trombocitopenia (3,5%, 0% en el brazo comparador). Además de estos eventos adversos, fueron más frecuentes en el brazo de olaparib, en comparación con el brazo

comparador: linfopenia (1,2% frente a 0%), neumonía (2,3% frente a 0,8%), infección pulmonar (1,2% frente a 0,8%), embolismo pulmonar (2,3% frente a 0,8%), disnea (2,3% frente a 0%), neumonía por aspiración (1,2% frente a 0%), vómitos (2,3% frente a 0,8%), náuseas (1,2% frente a 0%), debilidad muscular (1,2% frente a 0,8%), fractura femoral (1,2% frente a 0%), disminución del apetito (1,2% frente a 0,8%) y accidente cerebrovascular (1,2% frente a 0%). En el brazo comparador se registraron más eventos de: infección del tracto urinario (3,8% frente a 1,6%), sepsis (2,3% frente a 1,2%), astenia (3,1% frente a 1,6%), fatiga (2,3% frente a 1,2%) e hipertensión (2,3% frente a 1,2%).

Globalmente, los principales problemas de toxicidad diferencial asociados con el tratamiento con olaparib, en comparación con los pacientes que recibieron NAH en el brazo comparador, fueron: anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, náuseas y vómitos, diarrea y disnea. En general, el perfil de toxicidad evaluado en el estudio PROfound fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones.

En cuanto a la anemia, de los 119 pacientes en los que se registró este AE en el brazo de olaparib (46,5%) en 55 (21,5%) fue considerada de grado 3 o superior, en 22 (8,6%) fue considerada grave, en 40 (15,6%) llevó a la reducción de dosis, en 64 (25%) se interrumpió el tratamiento, y en 18 (7%) se finalizó el tratamiento por esta causa. Un total de 72 pacientes (60,5%) fueron tratados por este AE (14 (70%) en el brazo comparador), de los cuales 62 (24,2%) requirió al menos una transfusión de sangre. En el brazo comparador 13 pacientes (10%) requirió al menos una transfusión.

Por otra parte, se registraron eventos de neutropenia en 24 (9,4%) de los pacientes tratados con olaparib, frente a 3 (2,3%) de los pacientes del brazo comparador. De estos eventos en 15 pacientes (5,9%) y en 1 (0,8%) fueron considerados de grado 3 o superior, y en 4 (1,6%) y 1 (0,8%) fueron considerados graves, respectivamente. Un paciente del brazo de olaparib tuvo dos eventos adversos graves de neutropenia e infección pulmonar, con resultado fatal. Ambos eventos fueron considerados relacionados.

Se detectó tromboembolismo pulmonar en 11 pacientes (4,3%) en el brazo de olaparib y en 1 (0,8%) en el brazo comparador. En 2 pacientes (0,8%) del brazo de olaparib, el evento se consideró relacionado.

Se registraron 10 muertes en el brazo de olaparib no atribuidas a progresión de la enfermedad. Únicamente el caso reportado del paciente con neutropenia e infección pulmonar fue considerado relacionado con el tratamiento.

En el plan de gestión de riesgos de la EMA se han identificado como eventos de especial interés: síndrome mielodisplásico, desarrollo de nuevas neoplasias primarias y neumonitis. En el estudio PROfound no se detectaron síndromes mielodisplásicos. Sí se detectaron nuevas neoplasias primarias, 1 en el brazo de olaparib y 2 en el comparador. También se detectaron 5 casos de neumonitis en el brazo de olaparib y 2 en el brazo comparador, la mayoría de intensidad leve-moderada. En 1 paciente del brazo de olaparib se discontinuó el tratamiento por el desarrollo de neumonitis.

Frente a docetaxel

En el estudio TAX327 (20), comparando los resultados de seguridad para docetaxel a dosis de 75 mg/m² de superficie corporal cada tres semanas y 30 mg/m² de superficie corporal semanal, se encontró una proporción de eventos adversos graves de 26% y 29%, respectivamente. En el estudio PROfound, en el brazo de olaparib, la tasa de eventos adversos graves fue del 35,5%. Si bien, la población del estudio PROfound no es comparable con la del estudio TAX327.

En el estudio TAX327 la tasa de anemia de grados 3 o superior fue del 5% en ambos esquemas de dosis. En el estudio PROfound, en el brazo de olaparib, la tasa fue del 21,5%. También se observó una mayor tasa de trombopenia en el estudio PROfound (3,5%) con respecto al estudio TAX327 (1% y 0%, respectivamente). En cuanto a la neutropenia, la tasa de eventos de grado 3 o superior fue superior en el estudio TAX327 (32% y 2%, respectivamente, con 3% y 0% neutropenia febril), mientras que en el estudio PROfound fue de 3,9% (1,2% neutropenia febril). Así mismo, la tasa de eventos de fatiga de grados 3 o superior también fue superior en el estudio TAX327 (5% para ambas dosis de docetaxel, frente a 1,2% con olaparib).

Frente a cabazitaxel

En el estudio CARD (13) se encontró una proporción de eventos adversos graves de 38,9%. Los eventos adversos más frecuentes de grados 3 o superior fueron: astenia o fatiga (4%), diarrea (3,2%), neuropatía periférica (3,2%) y neutropenia febril (3,2%, con una tasa global de neutropenia de grado 3 o superior de 44,7%), mientras que en el estudio PROfound, en el brazo de olaparib, como ya se ha comentado los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes en el brazo de olaparib fueron: anemia (21,5%, 5,4% en el brazo comparador), neutropenia (3,9%, 0% en el brazo comparador) y trombocitopenia (3,5%, 0% en el brazo comparador).

Frente a 177Lu-PSMA-617

En el estudio VISION (24) los pacientes tratados con 177Lu vipivotida tetraxetan presentaron más fatiga, sequedad de boca, náuseas, vómitos, anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia e infección del tracto urinario. Los efectos adversos emergentes de grado 3 o superior también fueron superiores a los asociados al tratamiento estándar (52,7% vs. 38,0%), siendo los más frecuentes efectos hematológicos y fatiga. Por consiguiente, el perfil de toxicidad de lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetán no es despreciable y debe ser balanceado con las evidencias e incertidumbres de eficacia.

Es importante considerar que no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan una evaluación comparativa fiable del perfil de seguridad de olaparib frente a docetaxel, cabazitaxel y 177Lu-PSMA-617.

Valoración del beneficio clínico

En el estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLPr y SG, si bien la SG fue una variable secundaria

La variable principal, SLPr, fue estadísticamente significativa, mostrándose una diferencia de 3,84 meses. Este beneficio clínico en términos de SLPr se tradujo en una diferencia de 4,4 meses en SG. Sin embargo, en relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas en los dominios de alivio del dolor (escala BPI-SF, ítem 3), ni en el tiempo hasta la progresión de la severidad del dolor (escala BPI-SF, dominio severidad del dolor). Sí se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la interferencia del dolor (diferencia media de -0,85), en el tiempo hasta la progresión del dolor (diferencia porcentual de pacientes sin progresión de dolor de 16,05% y 33,40% a los 6 y 12 meses a favor del brazo de olaparib) y en la escala global FACT-P (diferencia media de 6,21). La magnitud de cambio en la escala global FACT-P puede ir desde -156 hasta un máximo de 156, y se considera relevante a partir de 6. También se observaron diferencias significativas en varias subescalas, que además fueron clínicamente relevantes: TOI (del inglés *Trial Outcome Index*), con una diferencia media de 5,35 (rango de cambio posible entre -104 y 104, clínicamente relevante a partir de 5); PCS (del inglés *Prostate Cancer Subscale*), con una diferencia media de 2,34 (rango de cambio posible entre -48 y 48, clínicamente relevante a partir de 3); y FAPSI-6 (del inglés *FACT Advanced Prostate Symptom Index 6*), con una diferencia media de 1,95 (rango de cambio posible entre -24 y 24, clínicamente relevante a partir de 3). Por tanto, se observó un menor deterioro en algunas variables de calidad de vida, algunas relacionadas con dominios funcionales del paciente, si bien este cambio porcentual fue de dimensiones moderadas. Además, en resultados actualizados presentados posteriormente en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se mostró que estas diferencias se mantenían en el tiempo (excepto para la escala FAPSI-6, que no mostraba resultados significativos), y además se observaba un retraso en el deterioro de la calidad de vida (17). Cabe destacar que, excepto el tiempo hasta la progresión del dolor, el resto de variables fueron consideradas secundarias no clave, y no se ajustó por multiplicidad para su análisis, por lo que los resultados hay que interpretarlos con cautela. También hay que señalar que el acontecimiento adverso de grado 3 o superior más frecuente en el brazo de olaparib fue la anemia (21,5%). De estos eventos, en el 8,6% la anemia fue considerada grave, en 15,6% llevó a la reducción de dosis, en 25% se interrumpió el tratamiento, y en 7% se finalizó el tratamiento por esta causa. Un total de 62 pacientes (24,2%) requirió al menos una transfusión de sangre para el tratamiento de la anemia. También fueron más frecuentes con olaparib las náuseas (41,4%), vómitos (18,4%),

fatiga (26,2%), astenia (15,6%) y diarrea (21,1%) de cualquier grado de intensidad, eventos que con frecuencia empeoran la calidad de vida en pacientes oncológicos (si bien la fatiga y astenia de grados 3 o superior fueron más frecuentes en el brazo comparador).

Por otra parte, el tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP-2) mostró una diferencia mediana de 6,58 meses, que fue estadísticamente significativa. Estos resultados podrían ser relevantes para reforzar los resultados de la variable principal (SLPr), considerando que retrasar el inicio de una segunda línea de tratamiento, considerando su potencial toxicidad y la escasez de alternativas terapéuticas en este grupo de pacientes, puede redundar en un beneficio para los pacientes. No obstante, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias del estudio, y por el momento los datos de las variables secundarias, incluida la evaluación de la calidad de vida previamente comentada, deben tomarse con precaución y como exploratorios.

En cuanto a la demostración de beneficio clínico con respecto a otras alternativas terapéuticas disponibles, cabe destacar que actualmente no hay evidencias de que el tratamiento con NAH, después de la progresión a uno de ellos o su combinación, aporte beneficio clínico. Si bien es cierto que en la actualidad no existen herramientas claras que ayuden a decidir la secuencia óptima para usar taxanos (docetaxel, cabazitaxel) o los fármacos contra la vía del receptor andrógenos (abiraterona, enzalutamida) en cada paciente, y su priorización en la práctica clínica se fundamenta en los tratamientos previos y los criterios de inclusión de los ensayos clínicos de registro de dichos fármacos, Tras la progresión a una primera línea con NAH el tratamiento de referencia habitual podría considerarse docetaxel, y tras la progresión a NAH y docetaxel el tratamiento de referencia sería cabazitaxel. En el estudio PROfound un 55,7% de los pacientes del brazo comparador (cohortes A + B) habían recibido una línea previa de tratamiento basada en docetaxel. No existen comparaciones directas ni indirectas ajustadas que permitan establecer un beneficio selectivo de olaparib frente a estos regímenes de tratamiento.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Aplicando la escala ESMO-MCBS v.1.1 de magnitud de beneficio clínico, siendo la variable principal la SLPr, habiendo demostrado un beneficio tanto en SLPr como en la variable secundaria SG, con unos resultados favorables en algunas escalas de calidad de vida (aunque no se ajustó por multiplicidad en su análisis) y con un perfil de seguridad caracterizado por una mayor frecuencia de eventos adversos que pueden impactar en la calidad de vida de los pacientes como anemia, náuseas y vómitos, diarrea y astenia o fatiga (aunque con menor proporción de astenia y fatiga de grado 3 o superior) se obtendría una valoración de 3 en una escala de 1 a 5 (beneficio moderado). En esta escala se consideran los valores de 4 y 5 como beneficio sustancial.

Discusión

Olaparib ha mostrado en el ensayo clínico PROfound un incremento estadísticamente significativo tanto de la SLPr (variable principal del estudio) como de la SG (variable secundaria). Este efecto parece limitarse a los pacientes con mutaciones germinales y/o somáticas BRCA 1/2, como así se ha evidenciado en los análisis de subgrupos de la cohorte B y de otras mutaciones incluidas en la cohorte principal del estudio, la cohorte A, como la mutación ATM. Este mayor efecto en mutaciones BRCA 1/2 frente a otras mutaciones también se ha observado en otros ensayos clínicos con olaparib en CPRCm, como los estudios TOPARP-A y TOPARP-B (18,19).

Las mutaciones en genes BRCA 1/2 suponen un 8-10% de los pacientes con CPRCm, representando una proporción relevante de los pacientes en este estadio de la enfermedad. Por tanto, la determinación de mutaciones en genes BRCA y el tratamiento con olaparib en este grupo seleccionado de pacientes podría tener una utilidad práctica y extrapolabilidad significativas.

Como se ha indicado anteriormente, los pacientes en estadio metastásico de la enfermedad tienen una baja supervivencia (30% a 5 años). La indicación de olaparib se refiere a pacientes con CPRcm con mutaciones germinales y/o somáticas en BRCA 1/2, cuya enfermedad haya progresado a terapia previa con un nuevo agente hormonal. En este escenario las opciones terapéuticas incluyen docetaxel, y después de la progresión a docetaxel, cabazitaxel Pluvicto® sería una opción de tratamiento para pacientes que ya han recibido un inhibidor del eje androgénico y una o más líneas de taxanos. Existe incertidumbre sobre su beneficio clínico en pacientes que aún podrían ser candidatos a cabazitaxel, y su uso en una línea u otra de la quimioterapia recibida previamente, los ciclos de quimioterapia previos recibidos y otras opciones disponibles. Por tanto, en relación a olaparib, Pluvicto podría ser un comparador tras tratamiento con un NAH y dos líneas de quimioterapia previa, o tras una única línea de quimioterapia previa si el paciente no es candidato a una segunda línea de quimioterapia.

En pacientes con metástasis óseas sintomáticas se puede considerar Ra-223 tras la progresión a docetaxel (15).

Como ya se ha comentado, una de las limitaciones del estudio PROfound fue la elección de NAH como comparador, que no refleja las guías actuales de tratamiento tras la progresión a un agente hormonal previo en CPRcm, y con una proporción importante de pacientes que podría haber sido tributaria de tratamiento con docetaxel o cabazitaxel.

Fuera del estudio PROfound no hay comparaciones directas que permitan establecer un beneficio clínico superior de olaparib frente a otras alternativas terapéuticas en este escenario clínico, como docetaxel o cabazitaxel. Tampoco hay comparaciones indirectas ajustadas entre olaparib y docetaxel, y parece difícil realizarlas debido a que los dos estudios PROfound y TAX327 incluyeron poblaciones diferentes. De hecho, en el estudio TAX327 (20) se observó una mediana de SG de 18,9 meses en el brazo de docetaxel (administrado cada tres semanas) frente a 16,5 meses en el brazo de mitoxantrona. En el estudio PROfound se observó una mediana de SG de 19,09 vs 14,69 meses, a favor del brazo de tratamiento de olaparib. Se puede asumir que posiblemente la diferencia de SG en el brazo comparador de ambos estudios (16,5 meses vs 14,69 meses) se deba, al menos en parte, a que se trata de dos poblaciones diferentes, y en el estudio PROfound se incluyeron pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad, que habían progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal (con o sin taxano). Si se dispone de una comparación indirecta entre olaparib y cabazitaxel a través de un metaanálisis en red, que mostró resultados favorables a olaparib en la cohorte A, especialmente en pacientes previamente tratados con docetaxel, en SLPr. Estos resultados son consistentes con el análisis de subgrupos realizado en el estudio PROfound, en el que se observó una mayor diferencia mediana de SLPr en el subgrupo de pacientes tratado previamente con taxanos (5,45 frente a 3,32). Sin embargo, a diferencia del estudio PROfound, no se observaron diferencias significativas en términos de SG. En otra comparación indirecta más reciente se observaron resultados concordantes con el metaanálisis citado (28). Dado que se trata de comparaciones indirectas, los resultados hay que interpretarlos como orientativos. Además, hay que tener en cuenta que las poblaciones de los estudios PROfound y CARD no son totalmente comparables, teniendo en cuenta que en el primer estudio sólo 95 pacientes (37,1%) asignados al brazo de olaparib y 48 pacientes (36,6%) asignados al brazo comparador habían recibido docetaxel previo como tratamiento del CPRcm, y por tanto, no toda la población incluida en el estudio sería tributaria de tratamiento con cabazitaxel.

En cuanto a la calidad de vida, con olaparib parece haber un menor deterioro de la calidad de vida, con una diferencia que se mantiene en el tiempo, así como un mayor retraso en dicho deterioro frente a NAH. Con docetaxel, la tendencia en algunas subescalas (sobre todo bienestar emocional y subsescala específica de cáncer próstata) es positiva con mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, es importante tener presente que tampoco hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas en calidad de vida, y como se ha comentado anteriormente, ni la población ni la forma de medir los resultados de calidad de vida fue completamente comparable en ambos estudios.

En cuanto a la seguridad, olaparib presentó un perfil de toxicidad caracterizado, principalmente, por anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, náuseas y vómitos y diarrea, siendo este perfil comparable con el perfil de toxicidad de

olaparib en otras indicaciones. En comparación, docetaxel presenta un perfil de seguridad caracterizado por un incremento del riesgo de mielosupresión, neutropenia febril, fatiga, alopecia, diarrea, neuropatía y edema periférico. Por su parte, cabazitaxel presenta un incremento del riesgo de astenia o fatiga, diarrea, neuropatía periférica, neutropenia y neutropenia febril. Si bien es cierto que el tratamiento con olaparib no presenta un incremento del riesgo de neuropatía periférica, que suele ir asociada a un detrimento de la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con taxanos, olaparib sí mostró un incremento del riesgo de anemia y anemia grave, en algunos casos con requerimiento de transfusiones. No obstante, cabe considerar que tampoco se disponen de comparaciones directas entre olaparib, docetaxel y cabazitaxel en términos de seguridad, y en este caso, tampoco hay comparaciones indirectas, dado que el metaanálisis mencionado se centra principalmente en variables de eficacia.

Es importante resaltar que toda la población del estudio PROfound fue seleccionada por un biomarcador a diferencia de todos los estudios pivotaes de las otras alternativas terapéuticas.

En conclusión, olaparib ha demostrado un beneficio clínico significativo en pacientes con CPRcm con mutaciones germinales y/o somáticas en BRCA 1/2 después de la progresión a tratamiento con un NAH y taxanos en la mayor parte de la población incluida. Sin embargo, por el momento no hay suficientes evidencias procedentes de comparaciones directas o indirectas ajustadas que permitan posicionar olaparib con respecto a otras alternativas terapéuticas. A diferencia de las alternativas terapéuticas previamente aprobadas en CPRcm, la población del estudio PROfound fue seleccionada por un biomarcador, representando olaparib la primera terapia dirigida frente a cáncer de próstata.

Conclusión

Olaparib ha demostrado, en un ensayo clínico aleatorizado de fase III una mejora significativa en SLPr, con un HR de 0,34 (IC 95% 0,25 – 0,47) y una diferencia en la mediana de 3,84 meses frente a nuevos agentes hormonales (enzalutamida/acetato de abiraterona según elección del investigador) en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera al menos un nuevo agente hormonal (100%) y taxanos (60% de la población del estudio). En este estudio también se observó una mejora significativa en la variable secundaria clave SG, con un HR de 0,69; (IC 95% 0,50-0,97), y una diferencia mediana de 4,4 meses (19,09 vs 14,69 meses). También se encontraron diferencias significativas en la TRO (OR= 20,86, (IC 95% 4,18-379,18) y el THPD (HR=0,44 (IC 95% 0,22-0,91).

En cuanto a la seguridad, los principales problemas de toxicidad diferencial asociados con el tratamiento con olaparib, en comparación con los pacientes que recibieron NAH en el brazo comparador, fueron: anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, náuseas y vómitos, diarrea y disnea. Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes en el brazo de olaparib fueron: anemia (21,5%, 5,4% en el brazo comparador), neutropenia (3,9%, 0% en el brazo comparador) y trombocitopenia (3,5%, 0% en el brazo comparador). En general, el perfil de toxicidad evaluado en el estudio PROfound fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones. En comparación con docetaxel y cabazitaxel (alternativas terapéuticas en este escenario), olaparib no presenta neuropatía periférica.

Con los datos disponibles, se puede concluir que el grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal pueden beneficiarse del tratamiento con olaparib. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en el desarrollo clínico de olaparib no se utilizó un comparador adecuado, por lo tanto no se dispone de suficientes datos procedentes de comparaciones directas, ni indirectas que permitan comparar el beneficio aportado por olaparib y posicionarlo frente a otras alternativas terapéuticas en esta indicación, como docetaxel o cabazitaxel o 177-Lu-PSMA-617 en no candidatos a una segunda línea de quimioterapia.

En conclusión, olaparib es una alternativa terapéutica en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que presenten mutaciones BRCA1/2 en línea germinal y/o somática, y que hayan progresado tras

terapia previa con un nuevo agente hormonal, lo que incluye situaciones en las que docetaxel o cabazitaxel no representen una alternativa adecuada. En pacientes no elegibles para tratamiento con cabazitaxel, 177-Lu-PSMA-617 constituye una alternativa, aunque el estado de la evidencia actual dificulta posicionar a olaparib frente a 177-Lu-PSMA en este escenario.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Joaquín Sáez Peñataro. Servicio de Farmacología Clínica, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Asociación Española de Urología (AEU), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Olaparib	Docetaxel	Cabazitaxel	Lutecio (¹⁷⁷ Lu) vipivotida tetraxetán
Presentación	Comprimidos 100 y 150 mg	viales unidos con 20 mg/ml de docetaxel	Concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml)	Solución inyectable y para perfusión 1.000 MBq/ml
Posología	300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día	Dosis recomendada de 75 mg/m ² , en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día	Dosis recomendada de 25 mg/m ² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento	7400 MBq por vía intravenosa cada 6 semanas (+-1 semana) hasta un total de 6 dosis.
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Anemia, neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, trombocitopenia, otros	Neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea, astenia	Neutropenia y otros efectos de quimioterapia Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos	Fatiga, sequedad de boca, náuseas, anemia, disminución del apetito y estreñimiento.
Utilización de recursos	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Administrado por personal autorizado para manipular radiofármacos en centros asistenciales autorizados PET/TC previo para seleccionar pacientes PSMA positivos
Conveniencia	Vía de administración oral	Vía de administración iv	Vía de administración iv	Vía de administración iv
Otras características diferenciales	iPARP Solo en g/s BRCAm	Quimioterápico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre (taxano)	Quimioterápico de nueva generación de la familia de los taxanos	Radiofármaco (radionucleido lutecio-177 vinculado a un ligando de molécula pequeña que se dirige y se une con gran afinidad a PSMA)

Tabla 1. Extracción y expresión de resultados.

Resultados					
Resultado principal SLP (según SRI), cohorte A	Olaparib N=162	NAH N=83	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	106 (65,4)	68 (81,9)	0,34 (0,25 a 0,47)	0,0001	66% (53 a 75)
Medianas	7,39 meses	3,55 meses	3,6 meses	---	---
Resultado secundario principal SG (análisis final), cohorte A	Olaparib N= 162	NAH N=83	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo
Eventos	91 (56,2%)	57 (68,7%)	0,69 (0,50 a 0,97)	0,0175	31% (3 a 50)
Medianas (meses)	19,09	14,69	4,4	---	---
OS a 6 meses (%)	91,21	84,15	---	---	---
OS a 12 meses (%)	72,81	60,98	---	---	---
Resultado secundario principal Tasa de respuesta (confirmada), cohorte A	Olaparib N= 84	NAH N=43	Odds ratio (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Tasa de Respuestas Globales (%)	33,3	2,3	20,86 (4,18 a 379,18)	<0,0001	3,23 (2,46 a 4,69)
Respuesta completa	1 (1,2%)	0 (0)			
Respuesta parcial	27(32,1%)	1 (1,2)			
Resultado secundario principal SLP (según SRI), cohortes A+B	Olaparib N=256	NAH N=131	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	180 (70,3)	99 (75,6)	0,49 (0,38 a 0,63)	0,0001	51% (37 a 62)
Medianas	5,82 meses	3,52 meses	2,3 meses	---	---
Tiempo hasta la progresión del dolor (THPD), cohorte A	Olaparib N=162	NAH N=83	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	21 (13)	14 (16,9)	HR 0,44 (IC95% 0,22 a 0,91)	0,0192	56% (9 a 19)
Medianas	NC*	9,92 meses	NC*	---	---

* Probabilidades acumuladas (Kaplan-Meier).

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 10]. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalabeitia E, Lorente D, Maroto JP AJA. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):969–79.
4. European Public Assessment Report de Lynparza® (olaparib) [Internet]. [citado 2021 Junio 17]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf
5. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7–30.
6. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119–34.
7. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillessen S, Van der Kwast T BRG. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):9.
8. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol.* 2004;164:217–227.
9. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006;66:2815– 2825.
10. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68:4447–4454.
11. Li Z et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature.* 2015;523:347–351.
12. Schalken J FJM. Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2016;117:215–225.
13. de Wit R de BJSCFKTBWC et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–18.
14. Ficha técnica Pluvicto® [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_es.pdf
15. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo [Internet]. 2018 [citado 2021 Julio 1]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en-0.pdf
16. Ficha técnica de Lynparza® [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_es.pdf
17. Thiery-Vuillemin A, De Bono OS, Saad F, Procopio G, Shore ND, Fizazi K RG. Health-related quality of life (HRQoL) for olaparib versus enzalutamide or abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations: PROfound. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;15_suppl.:5539–5539.
18. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697–708.
19. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R e t al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162–74.
20. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502–12.
21. Annala M, Fu S, Bacon JVW, Sipola J, Iqbal N, Ferrario C et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32(7):896-905.



22. Fizazi K KGEJSC de BJCD et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1513–25.
23. European Public Assessment Report de Pluvicto® (lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332
25. Hofman, M.S. et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19:825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>
26. Hofman, M.S. et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021. 697: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
27. Wallis CJD, Klaassen Z, Jackson WC, Dess RT, Reichert ZR, Sun Y S DE. Olaparib vs Cabazitaxel in Mestastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open:* 2021;4(5):e2110950.
28. Reason T MCHRGSPCOD. Indirect treatment comparison of the efficacy of olaparib 300 mg tablets bid and cabazitaxel 25 mg/m2 every 3 weeks plus daily prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl 15).

