

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO IPT-202/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) 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

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

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 alrededor de 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental ha presentado en 2020 una incidencia ajustada por edad 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. Según los datos presentados en el informe anual de las cifras del cáncer en España 2023, los cánceres más frecuentes diagnosticados en hombres en España en 2023, al igual que en 2022, serán los de próstata (29.002), colon y recto (26.357), pulmón (22.266) y vejiga urinaria (17.731).

Se estima una prevalencia de cáncer a 5 años del diagnóstico de más de 450.000 casos en España, siendo los cánceres más prevalentes en varones el cáncer de próstata, con 122.025 casos, el de vejiga urinaria y el colorrectal(2,3). Desde 2011 se ha observado un incremento del 4% al 6% anual en el diagnóstico de casos de cáncer de próstata en estadio avanzado, incrementándose la proporción de diagnóstico de estos casos del 3,9% al 8,2% en la última década (4).

A pesar de este incremento en el número de casos en estadio avanzado, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (4,5). 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, de los cuales hasta un 30% desarrollarán enfermedad metastásica en algún momento de la evolución de la enfermedad (3,6).

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%(7-9).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado pivota en torno 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 deprivación 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].

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 hormonosensible (CPHSm) 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) (10), 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 conlleva por mecanismos autocrinos una activación del receptor. Se han descrito así mismo la sobreexpresión del receptor androgénico y mutaciones del mismo, así como crosstalk entre el receptor de andrógenos y otros receptores tirosinquinasa de la célula que inducirían su activación (11-13).

En los últimos años se han buscado nuevas estrategias con el fin de mejorar estos resultados. Así, se han llevado a cabo diferentes estudios que han conducido a la aprobación de distintos fármacos que combinados con tratamiento de deprivación androgénica (TDA) mejoran la supervivencia global (SG) de los pacientes en primera línea para enfermedad metastásica, que en la práctica se denomina “cáncer de próstata hormonosensible metastásico” (CPHSm). Docetaxel combinado con TDA ha demostrado beneficio en SG en dos estudios, el estudio CHAARTED (14,15) y el estudio STAMPEDE (rama C) (14,16) lo que ha llevado a su aprobación para pacientes con enfermedad sensible a la castración (CPHSm). Igualmente, abiraterona asociada a la TDA ha demostrado en el estudio STAMPEDE (rama G) (16,17) y en el estudio LATITUDE (18) un beneficio significativo en SG y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) en pacientes con CPHSm de alto riesgo de nuevo diagnóstico. Recientemente se ha aprobado también para estos pacientes el tratamiento de combinación de apalutamida a la TDA en base a los datos del estudio TITAN (19) y la combinación de Enzalutamida en combinación con TDA en base al estudio ARCHES (20) y ENZAMET (21).

Tratamiento del CPRCm(3,8)

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 en este contexto, dependiendo del tratamiento recibido en CPHSm o en CPRCm. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre ellos.

La indicación recientemente aprobada por el CHMP que motiva este IPT se encontraría dentro de este escenario terapéutico: pacientes con CPRCm en los que no se plantea el uso de quimioterapia (como docetaxel), en un escenario terapéutico que, aunque no se nombre específicamente en la indicación del medicamento, se correspondería con primera línea de tratamiento.

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(22,23). 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 los radiofármacos, en pacientes candidatos, serían las opciones disponibles.

Olaparib en CPRCm:

El objeto de este informe es valorar la indicación de olaparib 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.

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

Niraparib en combinación con abiraterona:

Recientemente se ha autorizado Niraparib/Acetato de Abiraterona (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

Olaparib (Lynparza®) (6)

Olaparib está indicado, 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.

Olaparib está también indicado para CPRCm con mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que ha progresado tras terapia previa con un nuevo agente hormonal, cáncer de páncreas metastásico y cáncer de mama, y en combinación con bevacizumab en el cáncer de ovario. Además, está autorizado en monoterapia o en combinación con bevacizumab en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, de trompa de Falopio o peritoneal primario en pacientes con mutación somática o germinal en genes de recombinación homóloga.

La dosis recomendada de olaparib en la indicación del presente IPT es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día en combinación con 1000 mg de abiraterona (2 comprimidos de 500 mg) y 5 mg de prednisona dos veces al día. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable y se debe continuar el tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en todos los pacientes, o los pacientes deben haber tenido una orquiectomía bilateral previa.

Farmacología(7)

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 o nuevos agentes hormonales. 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, del inglés *base excision repair*). 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 inglés *double strand breaks*) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por mecanismos de recombinación homóloga (HRR, del inglés *homologous recombination repair*), 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, del inglés *nonhomologous end joining*), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles intolerables 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 SG frente al tratamiento sólo con platino.

Eficacia(7,23)

Los datos que han sustentado la nueva indicación de olaparib 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, proceden del estudio PROpel (D081SC00001) (7,24).

Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de olaparib en combinación con abiraterona frente a un brazo comparador de abiraterona y placebo, en primera línea de tratamiento en pacientes con CPRCm.

Se incluyeron pacientes de 18 o más años (19 o más años en Corea del Sur), con diagnóstico de CPRCm. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia sistémica, ni un nuevo agente hormonal (NAH) u otros tratamientos sistémicos excepto terapia de deprivación androgénica en la fase de CPRCm. Los pacientes podían haber recibido previamente un fármaco antiandrógeno de primera generación (bicalutamida, nilutamida, flutamida), siempre que hubieran realizado un periodo de lavado previo de 4 semanas antes de la aleatorización. Se permitió tratamiento con docetaxel como tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en estadio CPHSm, siempre que no hubiese evidencia de progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento. Antes del estadio CPRCnm se permitió el tratamiento con agentes antiandrógenos de segunda generación (excepto abiraterona) en pacientes que no presentaron progresión del PSA/progresión clínica/progresión radiológica durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. Los pacientes debían haber estado sometidos a castración quirúrgica, o estar en

tratamiento con un análogo de LHRH (agonista o antagonista) durante el estudio y tener niveles de castración. 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 1, sin signos de deterioro en las 2 semanas previas a la inclusión en el estudio y al menos 6 meses de esperanza de vida. Se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales y aquellos que presentaban enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o eventos trombóticos arteriales en los últimos 6 meses.

No se hizo selección de pacientes según estado mutacional. Las mutaciones en genes HRR se determinaron a posteriori de forma retrospectiva mediante análisis de ADN circulante tumoral (ctDNA, del inglés *circulating tumor DNA*) (FoundationOne® LiquidCDx) y análisis de tejido tumoral (FoundationOne® CDx).

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) en combinación con 1000 mg de Abiraterona (2 comprimidos de 500 mg) una vez al día y prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día, o tratamiento con Abiraterona, prednisona o prednisolona y placebo equivalente a Olaparib.

El tratamiento continuó hasta progresión o aparición de toxicidad inaceptable.

Se realizó una aleatorización con un esquema 1:1, estratificado según tratamiento previo con taxanos en fase de CPHSm (sí/no) y localización de las metástasis (hueso, viscerales, otras).

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) determinada por el investigador según criterios RECIST 1.1 para determinar la progresión en lesiones en tejidos blandos y según los criterios del PCWG3 para la progresión ósea. Como análisis de sensibilidad, se evaluó la SLPr determinada por un servicio radiológico independiente (SRI) utilizando los criterios RECIST 1.1 y del PCWG3. La variable secundaria clave fue la SG. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la segunda progresión o muerte (SLP2), el tiempo hasta siguiente tratamiento o muerte (TFST, del inglés *time to start of first subsequent anticancer therapy or death*), y calidad de vida relacionada con salud en función del cuestionario FACT-P.

Se ajustó por multiplicidad en la variable principal (SLPr) y la variable secundaria clave (SG).

Un dato importante es que no se permitió el crossover de la rama de placebo + Abiraterona a la rama experimental a la progresión.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la variable principal, la SLPr. Se calculó que una muestra objetivo de 720 pacientes con aproximadamente 324 eventos de SLPr (45% de madurez) proporciona una potencia del 89% para mostrar una diferencia estadísticamente significativa en la SLPr con una tasa de error de tipo 1 del 2,5%, asumiendo un hazard ratio de 0,68, correspondiente a un aumento de la mediana de la SLPr de 16,5 meses (placebo+abiraterona) a 24,3 meses (olaparib+abiraterona).

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratamiento (ITT). Se realizó un análisis de subgrupos basado en el estado mutacional del gen HRR (mutado, nativo, desconocido) para determinar si la eficacia de la combinación es independiente del estado mutacional de los genes HRR. No obstante, este análisis se consideró exploratorio.

Se realizaron tres puntos de corte. Se planificaron análisis de la variable principal SLPr en los dos primeros puntos de corte. Dado que la significación estadística de la SLPr se alcanzó en el primer punto de corte, no se realizó análisis formal de esta variable en el segundo punto de corte. La SG se analizó formalmente en el primer punto de corte (análisis intermedio) en el segundo punto de corte (análisis intermedio) y en el tercer punto de corte (análisis final). Se asignó un alfa unilateral de 0,025 al análisis de la SLPr. El análisis de la SG se realizó siguiendo un procedimiento jerárquico con control de multiplicidad, precisando una $p < 0,03$ para considerar significación estadística.

Pacientes incluidos

En el estudio, 796 pacientes fueron incluidos, de los cuales 399 pacientes fueron aleatorizados al brazo de olaparib + abiraterona, y 397 fueron aleatorizados al brazo comparador de placebo + abiraterona.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos. La mediana de edad fue de 69 años y 70 años en los brazos de olaparib + abiraterona, y placebo + abiraterona, respectivamente, con un mayor porcentaje de pacientes de 65 años o más en el brazo control (75,6%) frente al grupo experimental (67,4%). En total, 91,5% y 95,7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo a la inclusión en el estudio en los brazos de olaparib + abiraterona, y placebo + abiraterona, respectivamente. De ellos, 24,6% y 25,2% habían recibido quimioterapia citotóxica (22,6% y 22,4% docetaxel en fase de CPHSm), 75,9% y 81,9% terapia hormonal, y 0,3% y 0% enzalutamida, respectivamente.

El 64,4% de los pacientes asignados al brazo de olaparib + abiraterona tenía metástasis a distancia medibles al diagnóstico, frente a un 60,9% en el brazo de placebo + abiraterona. El 71,7% y el 68,5% tenía un ECOG 0 en el momento de la inclusión en el estudio, respectivamente. En cuanto a la escala BPI-SF, en el brazo de olaparib + abiraterona, 33,3% de los pacientes presentaban un valor de 0 (sin dolor), 37,8% de >0 - <4 (dolor leve), 13,3% de 4 - <6 (dolor moderado), y 8% de ≥ 6 (dolor grave). En el brazo de placebo + abiraterona la distribución de valores basales en esta escala fue de: 34,5% valor de 0, 43,6% de >0 - <4 , 9,1% de 4 - <6 y 7,1% de ≥ 6 .

En el brazo de olaparib + abiraterona un 43,1% de los pacientes presentaban progresión de PSA en el momento de la inclusión en el estudio, y 23,1% presentaban progresión radiológica, mientras que en el brazo comparador las cifras fueron de 43,6% y 18,4%, respectivamente. La mediana del PSA basal fue 17,895 $\mu\text{g/l}$ en el grupo de olaparib + abiraterona y 16,805 $\mu\text{g/l}$ en el comparador.

En el brazo de olaparib + abiraterona, 132 pacientes (33,1%) recibieron alguna línea posterior de tratamiento tras la discontinuación de la combinación (el 68,9% recibió quimioterapia, y el 11,5% tratamiento hormonal), mientras que en el brazo comparador la recibieron 173 pacientes (43,6%), de los cuales el 75,1% recibió quimioterapia y el 14,1% tratamiento hormonal.

Resultados

Variable principal:

El primer corte de datos para el análisis principal del estudio (30 de julio de 2021) tuvo lugar cuando se habían producido 394 eventos de progresión (49,5% de madurez), aproximadamente 33 meses después de la aleatorización del primer paciente. En este análisis se observó un efecto significativo en la variable principal del estudio (SLPr evaluada por el investigador) a favor de la combinación olaparib + abiraterona, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica de 24,84 meses frente a 16,59 en el brazo comparador (diferencia de 8,25 meses), con un HR de 0,66 (IC 95% 0,54, 0,81; $p < 0.0001$).

Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 1, tabla 2. El gráfico de Kaplan Meier se muestra en la figura 1.

En el análisis de la SLPr evaluada por un SRI también se observó un efecto significativo a favor del brazo de olaparib + abiraterona, con un HR de 0,61 (IC 95% 0,49, 0,74; $p < 0.0001$), con una diferencia de 11,2 meses. Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 1, tabla 2. El gráfico de Kaplan Meier se muestra en la figura 2.

Variables secundarias:

En cuanto a la SG, la variable secundaria principal del estudio, en la primera fecha de corte de datos, con una madurez de datos del 28,6%, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con un HR de 0,86 (IC 95% 0,66, 1,12; $p = 0,2923$). En la fecha del primer corte de datos no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos brazos de tratamiento. El gráfico de Kaplan Meier se muestra en la figura 3.

Está pendiente el análisis final para SG, que de momento solo se ha comunicado en forma de *abstract* en línea con los resultados de SG previos publicados en el ensayo clínico PROpel.

En el análisis del tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP2), con una madurez de datos del 20,6%, se observaron diferencias significativas a favor de olaparib + abiraterona, con un HR de 0,69 (IC 95% 0,51, 0,94; $p = 0,0184$). También se encontraron diferencias en el tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico o muerte (madurez de datos de 50,8%), con un HR de 0,74 (IC 95% 0,61, 0,90; $p = 0,0040$). Estas variables no estaban ajustadas por multiplicidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el uso de opioides, ni en el tiempo hasta la aparición de un evento óseo. Los resultados obtenidos se refieren en el anexo 1, tabla 2.

En relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas en los valores totales de la escala FACT-P (diferencia mediana -0,82 (IC 95% -3,56, 1,92)). Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguna de las subescalas derivadas, como FACT-G, TOI, PWB, FWB, PCS, FAPSI-6, ni en las subescalas de dolor de la BPI-SF.

Se realizó un análisis de subgrupos mediante regresión de Cox estratificada. Los factores preespecificados incluyeron uso previo de docetaxel en fase de CPHSm, presencia de metástasis (en hueso, vísceras y otras localizaciones), PS (ECOG), edad, región, raza, PSA basal y presencia de mutaciones en genes HRR. El test de interacción no fue significativo. El beneficio de SLPr fue consistente en todos los subgrupos, sin interacción significativa.

En cuanto a los análisis exploratorios de subgrupos basados en la determinación del estado HRR, dichos análisis no mostraron una diferencia importante en el beneficio en la mayoría de los subgrupos HRRm, no HRRm y HRR desconocido en comparación con la población general.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio PROpel fue aleatorizado, controlado y doble ciego. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLPr. La variable principal fue la SLPr medida por el investigador, y aunque el beneficio fue consistente tanto en la variable medida por el investigador, como en la variable medida por el SRI (evaluada como análisis de sensibilidad), lo deseable desde un punto de vista metodológico habría sido que la variable principal fuera la SLPr medida por SRI, al tratarse de una medida más objetiva.

Se realizaron varios análisis de subgrupos, según factores de estratificación (uso de docetaxel previo y sitio de metástasis), características basales y estado mutacional de genes HRR. Los resultados, tanto en SLPr como en SG, fueron consistentes en todos los análisis de subgrupos. Además, se planificaron varios análisis de sensibilidad: evaluación del posible sesgo del tiempo de evaluación, sesgo de deserción, sesgo de censura, sesgo de desviación, un análisis de sensibilidad utilizando la progresión clínica inequívoca además de la progresión radiológica, un análisis de sensibilidad para la confirmación de la progresión ósea y un análisis de sensibilidad censurando a los pacientes con terapia posterior o interrupción del fármaco del estudio. No obstante, los resultados de estos análisis de sensibilidad no se muestran en el EPAR. En general, estos aspectos conferirían validez interna y consistencia metodológica al diseño.

Por otra parte, la aleatorización se estratifica según tratamiento previo con taxanos en fase de CPHSm (sí/no) y localización de las metástasis (hueso, viscerales, otras). Esta estratificación contribuyó a disminuir la heterogeneidad derivada de la variabilidad en el tratamiento previo con docetaxel. Con respecto al sitio previo de las metástasis, en el ensayo clínico se incluyeron pacientes con enfermedad sintomática, y pacientes paucisintomáticos y asintomáticos, reflejando bien la heterogeneidad de la población diana.

Se empleó un procedimiento jerárquico para control de multiplicidad para el análisis del criterio de valoración primario de SLPr y en el criterio de valoración secundario clave de SG para controlar el error de tipo I en el 2,5% (unilateral). No obstante, no se ajustó por multiplicidad en el análisis del resto de variables secundarias, por lo que su resultado debe interpretarse como exploratorio.

La mayoría de las características basales de la población estuvieron bien balanceadas, incluyendo la histología (principalmente adenocarcinoma), el ECOG (PS) basal (0-1) el valor de Gleason total al diagnóstico (7-9), el PSA basal, el porcentaje de pacientes con metástasis viscerales, así como los tratamientos previamente recibidos.

La proporción de pacientes con al menos 1 desviación grave del protocolo no superó el 10%, y estuvo bien balanceado en ambos brazos de tratamiento (7,3% y 7,8% en los brazos de olaparib + abiraterona, y placebo + abiraterona, respectivamente).

El uso de abiraterona + placebo como comparador es aceptable según lo recomendado por la ESMO en el tratamiento de pacientes asintomáticos/ligeramente sintomáticos con CPRcm que no han recibido quimioterapia previamente en este contexto (8). Para los pacientes sintomáticos con CPRcm, las directrices recomiendan el uso de abiraterona para el tratamiento del CPRcm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado con o después de un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Para este subgrupo de pacientes, la abiraterona se consideró subóptima en comparación con las terapias válidas actuales (quimioterapia), y por ello la indicación se restringió a pacientes en los

que docetaxel no está indicado, para estar así en consonancia con las recomendaciones y la población que podría beneficiarse de la combinación olaparib + abiraterona.

Una limitación importante para la aplicabilidad del estudio en la práctica es que el objetivo principal fuera solamente la SLP_r, variable intermedia, orientada a la enfermedad, mientras que la SG, variable final, orientada al paciente, fue una variable secundaria. Teniendo en cuenta que prolongar la SG en pacientes con CPRC_m (y en general, en pacientes oncológicos) representa un beneficio clínico significativo, esta limitación es aún más importante para valorar un posible beneficio clínico del tratamiento en el paciente.

En el estudio no se permitió tratamiento cruzado con olaparib, aspecto que redundaba en una mayor homogeneidad y consistencia en la comparación entre grupos.

La variable SLP-2 y el tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico o muerte permiten analizar el efecto de olaparib en líneas de tratamiento subsiguientes. En los dos casos se observa un beneficio a favor de olaparib + abiraterona. No obstante, no se realizó ajuste para comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias no claves, por lo que los datos de estas variables deben tomarse con precaución y como exploratorios. Las guías actuales no recomiendan la administración de un segundo NAH tras la progresión a otro NAH (3,8), y actualmente no hay evidencia sobre el beneficio de administrar una segunda línea con olaparib después de haberlo administrado en primera línea. A la progresión la siguiente opción de tratamiento sería cabazitaxel. De este modo, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles después de abiraterona, y la alta mortalidad de los pacientes con CPRC_m (supervivencia global a los 5 años del 30%), retrasar el momento en el que el paciente pueda requerir líneas adicionales de tratamiento podría entenderse como un potencial beneficio clínico en la práctica.

Finalmente, en el estudio PROpel no se seleccionó a los pacientes según el estado mutacional de genes HRR, sino que se realizó un análisis retrospectivo a posteriori. El hecho de no haber restringido la indicación a un biomarcador concreto hace coherente el estudio PROpel con los estudios pivotaes de las otras alternativas terapéuticas, y podría abrir aplicación de la combinación olaparib + abiraterona a la población general de pacientes con CPRC_m independientemente del estado mutacional. El estudio post hoc de eficacia en función del estatus mutacional no permite extraer conclusiones. La ausencia, entre los análisis de subgrupos preespecificados, del estatus según la mutación BRCA impide extraer conclusiones para valorar potenciales diferencias según este marcador, importante para los fármacos inhibidores de la PARP (iPARP).

Evaluación por otros organismos

Por el momento, la combinación de olaparib + abiraterona no ha sido evaluada por las principales agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (NICE, SMC, CADTH y HAS).

Seguridad

Los datos de seguridad más relevantes para el posicionamiento se extraen del ensayo clínico PROpel.

Un total de 398 (99,7%) y 396 (99,7%) pacientes recibieron el tratamiento asignado en los brazos de olaparib + abiraterona y placebo + abiraterona, respectivamente.

La mediana de exposición a abiraterona fue de 18,2 meses en el brazo de olaparib + abiraterona, y de 15,7 meses en el brazo comparador. La mediana de exposición a olaparib fue de 17,54 meses.

La tasa de eventos adversos fue de 97,2% en el brazo de olaparib + abiraterona y de 94,9% en el brazo comparador. La proporción de eventos adversos de grado 3 o superior fue del 47,2% en el brazo de olaparib + abiraterona y 38,4% en el brazo comparador. Los eventos adversos considerados graves fueron 33,9% y 27%, respectivamente. Las infecciones fueron el evento adverso grave más frecuente (13,1% en el brazo de olaparib + abiraterona frente a 9,3% en el brazo comparador).

En ambos grupos, los eventos adversos fueron el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento con olaparib /placebo (44,7% en el grupo olaparib+abiraterona y 25,3% en el grupo placebo + abiraterona) y de reducción de la dosis de olaparib/placebo (20,1% en el grupo olaparib + abiraterona frente a 5,6% en el grupo placebo + abiraterona). Por otra parte, la discontinuación del tratamiento con olaparib/placebo por efectos adversos se dio en el 13,8% de los pacientes en el grupo olaparib + abiraterona y en el 7,8% en el grupo placebo + abiraterona. Los eventos adversos que motivaron con mayor frecuencia la interrupción del tratamiento fueron anemia (15,3%) e infección por COVID-19 (2,5%) en el brazo de olaparib + abiraterona, e infección por COVID-19 (2%) y anemia (1,8%) en el brazo comparador. Los eventos adversos que llevaron con más frecuencia a la finalización del tratamiento en el brazo de olaparib + abiraterona fue la anemia (3,8%) y las infecciones (2,5%), mientras que en el brazo comparador fue la anemia (0,8%). La causa más frecuente de reducción de dosis fue la anemia (10,3%) en el brazo de olaparib + abiraterona, y disminución del aclaramiento de creatinina (1%) y astenia (0,8%) en el brazo comparador.

En relación con los efectos adversos de cualquier grado, con una incidencia $\geq 5\%$, los más frecuentes en el brazo de olaparib + abiraterona, fueron: anemia (45,5%), náuseas (28,1%), fatiga (27,9%), estreñimiento (17,3%), diarrea (17,3%) y dolor de espalda (17,1%). En el brazo de placebo + abiraterona, fueron fatiga (18,9%), dolor de espalda (18,4%), artralgia (17,7%), hipertensión (16,4%) y anemia (16,2%).

Los siguientes eventos adversos se reportaron en el brazo de olaparib + abiraterona con una incidencia igual o superior al 2% con respecto al brazo comparador: anemia (45,5% vs 16,2%), fatiga (27,9% vs 18,9%), náuseas (28,1% vs 12,6%), estreñimiento (17,3% vs 13,9%), diarrea (17,3% vs 9,3%), vómitos (13,1% vs 9,1%), disminución del apetito (14,6% vs 5,8%), infección del tracto urinario (10,3% vs 7,8%), sensación de inestabilidad (10,8% vs 6,3%), tos (9,5% vs 5,6%), disnea (8,8% vs 6,1%), cefalea (8,5% vs 5,8%), espasmos musculares (8% vs 4,8%), linfopenia (7,8% vs 4%), dispepsia (6,8% vs 4,3%), hipokalemia (7,3% vs 3,5%), infección por COVID-19 (6% vs 4,3%), contusión (6,3 vs 3,3%), dolor abdominal (5,5% vs 3,5%), disminución de peso (5,8% vs 2,8%), embolismo pulmonar (6,5% vs 1,8%), leucopenia (6% vs 2%), disgeusia (6% vs 1,5%), linfopenia (5,5% vs 2%), neutropenia (4,5% vs 1%), neutropenia (4,5% vs 1%), dolor óseo (3,8% vs 1%), estomatitis (2,5% vs 0,5%).

Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes en el brazo de olaparib + abiraterona fueron: anemia (15,1%, 3,3% en el brazo comparador), embolismo pulmonar (6,5%, 1,8% en el brazo comparador), hipertensión (3,5%, 3,3% en el brazo comparador) y disminución de la cifra de linfocitos (3,3% frente a 1,3%). Además de estos eventos adversos, fueron más frecuentes en el brazo de olaparib + abiraterona, en comparación con el brazo comparador: infección por COVID-19 (3% y 1,8%), disminución de la cifra de neutrófilos (2,3% y 0,8%), infección del tracto urinario (2% y 1%), neumonía (1,8% y 0,8%), linfopenia (1,8% y 0,5%), disminución de la cifra de leucocitos (1,8% y 0,5%), hiperglicemia (1,8% y 1,5%), hipokaliemia (1,8% y 0,5%), fibrilación auricular (1,3% y 0,8%), astenia (1,3% y 0,8%), fatiga (1% y 0,8%), y vómitos (1% y 0,3%).

Los eventos adversos considerados graves más frecuentes en el brazo de olaparib + abiraterona, frente al comparador, fueron: anemia (5,8% frente a 0,5%), embolismo pulmonar (3,3% frente a 0,8%), infección por COVID-19 (3% frente a 2,3%), neumonía (2% frente a 1%) e infección del tracto urinario (2% frente a 0,8%).

Eventos de especial interés posiblemente asociados a olaparib

El tromboembolismo venoso se identificó como una nueva reacción adversa posiblemente asociada a olaparib, principalmente en forma de embolismo pulmonar. Todas las interrupciones de dosis de olaparib en el brazo olaparib + abiraterona se debieron a embolismo pulmonar. El evento embolismo pulmonar fue notificado como causalmente relacionado por el investigador en 7 pacientes (1,8%) del grupo olaparib + abiraterona. En el grupo de olaparib + abiraterona, la mayoría de los pacientes que desarrollaron embolismo pulmonar se recuperaron o se estaban recuperando (17 de 26 pacientes) del acontecimiento en el momento del primer corte de datos. Un paciente del grupo olaparib+abiraterona tuvo un episodio de embolismo pulmonar con desenlace fatal. El investigador consideró que el acontecimiento no estaba relacionado con el tratamiento con olaparib + abiraterona. La mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de embolismo pulmonar fue similar entre los brazos de tratamiento (209 y 248 días en los brazos olaparib + abiraterona y placebo + abiraterona, respectivamente).

El embolismo pulmonar provocó la interrupción de la dosis de olaparib en 8 pacientes (2,0%) y de abiraterona en 6 pacientes (1,5%) en el grupo de abiraterona y olaparib; estos eventos no provocaron la discontinuación del tratamiento.

Así mismo, se produjeron trombosis venosas profundas en 7 pacientes (1,8%) y 3 pacientes (0,8%) en los grupos de abiraterona y olaparib y abiraterona y placebo, respectivamente.

Globalmente, los principales problemas de toxicidad diferencial asociados con el tratamiento con olaparib + abiraterona, en comparación con los pacientes que recibieron sólo abiraterona en el brazo comparador, estuvieron relacionados con una mayor incidencia de anemia, náuseas, fatiga, estreñimiento y diarrea. En general, el perfil de toxicidad evaluado en el estudio fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones, exceptuando el desbalance numérico encontrado en los casos de tromboembolismo venoso, especialmente en forma de embolismo pulmonar, que en el EPAR se identifica como una nueva reacción adversa asociada a olaparib.

En cuanto a la anemia, los eventos de grado 3 o superior fueron superiores en el brazo de olaparib + abiraterona, que en el brazo comparador (15,1% frente a 3,3%). Una mayor proporción de pacientes recibió tratamiento para la anemia en el brazo olaparib + abiraterona (34,1%) que en el brazo placebo + abiraterona (21,5%). El 15,6% de los pacientes del grupo olaparib + abiraterona recibieron al menos una transfusión de sangre, frente al 3,8% de los pacientes del grupo placebo + abiraterona. La anemia fue la causa de la discontinuación del tratamiento o la reducción de dosis en el 3,8% y 15,3% de los pacientes, respectivamente, en el brazo de olaparib + abiraterona (0,8% y 1,8% en el brazo comparador).

Los casos de anemia fueron manejables interrumpiendo o reduciendo la dosis de olaparib o administrando transfusiones de sangre o factores hematopoyéticos de acuerdo con la práctica local. El 15,6% de los pacientes del grupo olaparib + abiraterona recibieron al menos una transfusión de sangre, frente al 3,8% de los pacientes del grupo placebo + abiraterona. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de un primer evento en el brazo de olaparib + abiraterona fue de 4,19 meses.

Por otra parte, se registraron eventos de neutropenia en 18 (4,5%) de los pacientes tratados con olaparib + abiraterona, frente a 4 (1%) de los pacientes del brazo comparador. De estos eventos en 4 pacientes (1%) y en 1 (0,3%) fueron considerados de grado 3 o superior. Así mismo, 4 pacientes (1%) del brazo de olaparib + abiraterona experimentaron neutropenia febril, con 2 pacientes (0,5%) en el brazo comparador. La neutropenia fue la causa de la discontinuación del tratamiento en 1 paciente (0,3%), y de la reducción de la dosis también en 1 paciente (0,3%) en el brazo de olaparib + abiraterona. En el brazo comparador no hubo discontinuaciones de tratamiento ni reducciones de dosis asociados a la neutropenia. También se produjeron discontinuaciones de tratamiento y reducciones de dosis en el brazo de olaparib + abiraterona por trombocitopenia, ambos en 1 paciente (0,3%) (en ninguno en el brazo comparador); por linfopenia en 4 (1,0%) y 10 (2,5%), respectivamente (1 (0,3%) y 3 (0,8%) en el brazo comparador); y leucopenia en 1 (0,3%) y 2 (0,5%), respectivamente (0 y 1 (0,3%) en el brazo comparador).

Se registraron 16 muertes (4,1%) en el brazo de olaparib no atribuidas a progresión de la enfermedad, y 1 muerte (0,3%) atribuida a progresión de la enfermedad y a evento adverso. La causalidad de estas 16 muertes no está descrita explícitamente en el EPAR, excepto para 4 casos, de neumonitis, fallo cardíaco, ictus isquémico y mediastinitis, de los cuales sólo se asoció con olaparib la neumonitis.

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 no se detectaron síndromes mielodisplásicos. Sí se detectaron nuevas neoplasias primarias, en 12 pacientes (3%) del brazo olaparib + abiraterona, y 10 pacientes (2,5%) en el brazo comparador.

Por otra parte, se detectó neumonitis con una incidencia similar en los dos brazos (0,8%), y en ningún caso llevó a la discontinuación o interrupción del tratamiento, o a la reducción de dosis.

Valoración del beneficio clínico

En el estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP_r. La SG, que era una de las tres variables secundarias principales, no mostró resultados significativos en el primer corte de datos, con una madurez del 28,6%.

La variable principal, SLP_r, fue estadísticamente significativa, mostrándose una diferencia de 8,25 meses. Esta diferencia, que es clínicamente relevante, se traduce además en un incremento del tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP₂), y un incremento del tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico o muerte (TFST). Como ya se ha comentado, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles, y la alta mortalidad de los pacientes con CPRC_m, un retraso en el momento en el que el paciente pueda requerir líneas adicionales de tratamiento podría entenderse como un potencial beneficio clínico en la práctica. Hay que tener en cuenta que no se ajustó por multiplicidad para el análisis de la SLP₂ ni del tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico o muerte, por lo que dichos resultados deben interpretarse con cautela y como exploratorios.

Por otra parte, algunos estudios exploratorios y observacionales han sugerido una asociación positiva entre SLP-2 y SG (25,26). Sin embargo, con una madurez de datos del 28,6% para SG en la primera fecha de corte, no se observó un beneficio en términos de SG. Se prevé que el segundo corte de datos se produzca aproximadamente 39 meses después de la aleatorización del primer paciente del estudio, mientras que el tercer corte de datos se producirá

aproximadamente 48 meses después de la aleatorización del primer paciente, con un seguimiento mínimo de 32 meses.

En términos de calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el uso de opioides, el tiempo hasta la aparición de un evento óseo, ni en los valores totales de la escala FACT-P, las subescalas derivadas (como FACT-G, TOI, PWB, FWB, PCS, FAPSI-6), ni en las subescalas de dolor de la BPI-SF.

También hay que señalar que el acontecimiento adverso de grado 3 o superior más frecuente en el brazo de olaparib fue la anemia (15,1%). Aunque la mayor parte de eventos fueron manejables médicamente, la anemia es un evento que contribuye a disminuir la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, aunque la duración global del tratamiento no se vio alterada por las interrupciones de dosis derivadas de la anemia, el hecho de tener que tratar con transfusiones (en el 15,6% de los casos), o reducir la dosis (15,3% de los casos), puede complicar la logística de tratamiento de los pacientes generando, por ejemplo, un mayor número de visitas. En este mismo sentido, se observó fatiga/astenia en 27,9% de los pacientes en el brazo de olaparib + abiraterona, frente a 18,9% en el brazo comparador (diferencia de 9%). La fatiga/astenia constituye un evento adverso sintomático que puede deteriorar la calidad de vida de los pacientes, si bien no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

En cuanto a la demostración de beneficio clínico con respecto a otras alternativas terapéuticas disponibles (en este caso enzalutamida), es preciso contextualizar que no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre enzalutamida y olaparib y abiraterona, ni en monoterapia ni en combinación. Así mismo, las poblaciones de los estudios eran diferentes. En el estudio PREVAIL se observó una diferencia estadísticamente significativa en el brazo de enzalutamida, con una SLPr del 65% en el brazo de enzalutamida, frente a 14% en el brazo de placebo (HR=0,19; IC 95% 0,15 – 0,23; $p<0,001$). En el estudio PROpel se observó a los 12 meses una SLPr de 71,84% en el brazo de olaparib + abiraterona, frente a 63,44% en el brazo comparador.

En el estudio PREVAIL también se encontraron diferencias significativas en SG, y además esta variable fue considerada co-primaria (HR para SG=0,71; 95% IC, 0,60 a 0,84; $p<0,001$).

Además, en el estudio PREVAIL se observaron diferencias en el tiempo hasta la detección del primer evento óseo, el tiempo hasta la progresión bioquímica de PSA y la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, medida con la escala FACT-P.

Por otra parte, tanto olaparib, como abiraterona y enzalutamida se administran por vía oral, por lo que las tres opciones terapéuticas en el escenario discutido tendrían una adecuada conveniencia para el paciente. No obstante, la dosis de olaparib es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día, y la dosis de abiraterona es de 1.000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria, mientras que la dosis de enzalutamida es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral, por lo que la administración de olaparib + abiraterona supone un mayor número de comprimidos y de administraciones que el tratamiento con enzalutamida en monoterapia. En la tabla 1 del anexo se muestran las características diferenciales de las diferentes alternativas terapéuticas.

Finalmente, 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, y habiendo demostrado un beneficio tanto en SLPr pero no en la variable secundaria SG (con datos inmaduros), sin diferencias significativas en las escalas de calidad de vida 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, y astenia o fatiga se obtendría una valoración de 2 en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial). La puntuación de esta escala deberá valorarse con los resultados de SG publicados y actualizados.

Discusión

En este informe se discute el posicionamiento terapéutico de la combinación de olaparib con abiraterona en primera línea de tratamiento de CPRCm candidatos a NHA en pacientes que no son candidatos en ese momento para recibir quimioterapia con taxanos.

En primera línea de CPRCm está indicado el tratamiento con un NHA (abiraterona-prednisona y enzalutamida) en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, docetaxel en pacientes asintomáticos, levemente sintomáticos ó sintomáticos, y Ra223 en pacientes sintomáticos que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento sistémico para CPRC (abiraterona/enzalutamida y docetaxel) o con contraindicación para quimioterapia y metástasis óseas sin metástasis viscerales (la administración de Ra223 en asociación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona está contraindicada) (27).

El uso de abiraterona+placebo como comparador es aceptable según lo recomendado por las guías terapéuticas en el tratamiento de pacientes asintomáticos/ligeramente sintomáticos con CPRCm con o sin tratamiento previo con quimioterapia (3,8). Para los pacientes sintomáticos con CPRCm, las directrices recomiendan el uso de abiraterona para el tratamiento del CPRCm en pacientes cuya enfermedad haya progresado con o después de un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. En el estudio PROpel 77,4% y 77,6% (olaparib+abiraterona vs abiraterona+placebo, respectivamente), no recibieron docetaxel en la fase de CPHS. De estos pacientes, es probable que algunos estuvieran sintomáticos a la inclusión en el estudio. Estos pacientes, de acuerdo con las guías (3,8), serían tributarios de recibir docetaxel, o abiraterona tras progresión a docetaxel. Por ello, en este subgrupo concreto de pacientes, abiraterona en primera línea de CPRCm no sería la opción inicial de tratamiento. En este contexto, el CHMP restringió la indicación a pacientes que no fueran elegibles para tratamiento quimioterápico para estar en consonancia con las recomendaciones, y para definir así la población que podría beneficiarse de la combinación olaparib + abiraterona.

En un estudio de vida real (28), en el que se analizó la SG y las diferentes secuencias de tratamiento recibidas por pacientes con CPRCm, se observó que la duración del tratamiento fue corta en todas las líneas de tratamiento (mediana: < 6 meses por la línea de tratamiento), y la mediana de SG se acertó con cada línea sucesiva de tratamiento (mediana de SG: 19,4, 14,6 y 11,1 meses después del inicio de 1ª línea, 2da línea y 3ª línea, respectivamente). Así mismo, aproximadamente el 50% de los pacientes del estudio no recibieron una nueva línea de tratamiento después de la primera línea. Por tanto, este retraso en el inicio de un nuevo tratamiento oncológico puede entenderse como un potencial beneficio clínico.

En un ensayo clínico de fase 2 previo al estudio PROpel (estudio D081DC00008 (Estudio 8)(29)), 142 pacientes con CPRCm que habían recibido docetaxel previo, y hasta una línea previa de tratamiento quimioterápico, fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir la combinación de olaparib + abiraterona, o placebo + abiraterona. En este estudio se encontraron diferencias significativas en términos de SLPr (HR=0,651 (IC 05% 0,438 a 0,969), con una

diferencia de las medianas de SLPr de 5,6 meses. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en términos de SG, SLP2, ni el tiempo hasta el primer o segundo tratamiento oncológico. En este estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en términos de calidad de vida (medida con las escalas BPI-SF, FACT-P, FACT-P TOI y EQ-5D-5L)(30). También es preciso contextualizar que la población no era comparable a la población del estudio PROpel, dado que se trataba de pacientes con CPRCm que ya habían recibido tratamiento con docetaxel y hasta una línea adicional de tratamiento con quimioterapia.

Los resultados del estudio D081DC00008, de fase 2, en comparación con los resultados del estudio PROpel, sugieren que adelantar el tratamiento de olaparib + abiraterona a una primera línea podría tener cierto beneficio clínico en términos de retrasar el inicio de siguientes líneas de tratamiento. Sin embargo, este beneficio en el primer corte de datos no se ve traducido en una mejoría de la SG estadísticamente significativa en ITT, ni diferencias en las escalas de calidad de vida.

En cuanto a la seguridad, olaparib presentó un perfil de toxicidad caracterizado, principalmente, por anemia, fatiga, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, disminución del apetito, siendo este perfil comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones.

En el brazo de olaparib + abiraterona se registró una mayor proporción de eventos adversos, eventos adversos graves y eventos adversos de grado 3 o superior. Aunque el tratamiento combinado de olaparib con abiraterona representa un tratamiento con una mayor carga de toxicidad para los pacientes con CPRCm en comparación con la abiraterona sola, con anemia, astenia y náuseas, la toxicidad de la asociación fue en la mayoría de los casos manejable, mediante interrupciones de la dosis (41,8%), reducciones de la dosis (19,6%) y tratamiento médico estándar. Estas modificaciones del tratamiento no afectaron significativamente a la duración del tratamiento ni a la intensidad de las dosis de olaparib y abiraterona.

Los eventos tromboembólicos se caracterizaron como una nueva reacción adversa posiblemente asociada a olaparib, aunque el mecanismo de acción es desconocido. El evento embolismo pulmonar fue notificado como causalmente relacionado por el investigador en 7 pacientes (1,8%) del grupo olaparib+abiraterona (24). La mayoría de los pacientes que desarrollaron embolismo pulmonar se recuperaron en el momento del primer corte de datos. Un paciente del grupo olaparib+abiraterona tuvo un episodio de embolismo pulmonar con desenlace fatal, aunque el investigador consideró que el acontecimiento no estaba relacionado con el tratamiento con olaparib + abiraterona.

De acuerdo con el *EPAR*, para la evaluación de la seguridad se realizaron dos subgrupos considerando datos agregados de seguridad del estudio PROpel, el estudio auxiliar D081DC00008, y los datos de olaparib en monoterapia. El primer subgrupo tuvo en cuenta los datos de seguridad del estudio PROpel y del estudio auxiliar D081DC00008 (n=469 pacientes) ("pool olaparib + abiraterona"). El segundo subgrupo tuvo en cuenta los datos de seguridad de olaparib en monoterapia (n=3155 pacientes) ("pool placebo + abiraterona"). Se observa un desbalance numérico en los AEs atribuidos a abiraterona en el brazo de la combinación. Estos AEs son: eventos embólicos y trombóticos, venosos; términos de arritmia cardíaca (incluyendo bradiarritmia y taquiarritmias); Torsades de pointes/ prolongación del QT; e hipokaliemia.

En el *EPAR* se discute que en ambos brazos de PROpel hubo factores de confusión que podrían explicar los eventos de embolismo pulmonar, como la inmovilización, la hospitalización por apendicitis y la fractura de cadera en el brazo placebo + abiraterona (3 pacientes en el brazo placebo + abiraterona), y la inmovilización previa y los antecedentes de

embolismo pulmonar u otros eventos similares antes de iniciar el tratamiento del estudio en el brazo olaparib + abiraterona (7 pacientes). Ninguno de los pacientes con antecedentes de tromboembolismo en el brazo de olaparib + abiraterona (4 pacientes) recibía tratamiento anticoagulante antes de desarrollar el evento de embolia pulmonar. En general, teniendo en cuenta los factores de riesgo basales, hubo un número ligeramente superior de pacientes con antecedentes de tromboembolismo en el grupo olaparib + abiraterona, en comparación con el grupo placebo + abiraterona. En la publicación del estudio también se indica que la incidencia encontrada de embolismo pulmonar es similar a la publicada previamente en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico(31,32). En el EPAR se concluye que, aunque actualmente no hay pruebas que apoyen una posible plausibilidad biológica-farmacológica para esta señal de seguridad, el desequilibrio numérico consistente en varios análisis y la falta de explicación alternativa aparente sugieren que existe al menos una posibilidad razonable de una asociación causal entre olaparib y los eventos tromboembólicos.

Por otra parte, a diferencia del estudio de fase 3 PROfound(33), en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de olaparib en pacientes con CPRCm con mutaciones en genes reparadores (línea germinal y/o somática) que hubiesen progresado tras terapia previa con un NAH, en el estudio PROpel no se seleccionó a los pacientes según el estado mutacional de genes HRR, sino que se realizó un análisis retrospectivo a posteriori. El hecho de no haber restringido la indicación a un biomarcador concreto hace coherente el estudio PROpel con los estudios pivotaes de las otras alternativas terapéuticas. En el análisis de subgrupos exploratorio según estado mutacional se observó mejora de SLP en todos los grupos de pacientes (mHRR, no HRRm y HRR desconocido), por lo que la indicación final no se restringió según estado mutacional, abriendo por tanto la posible aplicación de la combinación olaparib + abiraterona a la población general de pacientes con CPRCm independientemente del estado mutacional. Estos resultados están respaldados por estudios preclínicos previos (34,35), en los que se observó que los NAH inhiben la transcripción de algunos genes HRR, induciendo así una deficiencia de HRR y una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP, a través de mecanismos no mutacionales. En el ensayo clínico de fase 2 D081DC00008(29), también se observaron resultados positivos en términos de SLP, independientemente del estado mutacional.

Comparación con otras alternativas

Tratamiento de primera línea en CPRCm:

El escenario terapéutico en el que se circunscribe el contexto del presente informe es la primera línea de tratamiento de CPRCm. En primera línea está indicado el tratamiento con un NHA (abiraterona-prednisona y enzalutamida) en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, docetaxel en pacientes sintomáticos, y Ra²²³ en pacientes sintomáticos con contraindicación para quimioterapia y metástasis óseas sin metástasis viscerales (36). Actualmente 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. La indicación de la combinación de olaparib + abiraterona está restringida a casos en los que la quimioterapia no esté clínicamente indicada, por lo que el tratamiento con docetaxel no constituiría una alternativa válida en este caso para comparación.

Por otra parte, en el ensayo clínico ERA-223 (36) se observó una mayor incidencia de fracturas (28,6% frente a 11,4%) entre los pacientes que recibieron Ra²²³ en combinación con acetato de abiraterona y prednisona en comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con acetato de abiraterona más prednisona. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos ha restringido el uso de Ra²²³ a pacientes que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento sistémico para el CPRC (abiraterona/enzalutamida y

docetaxel), o pacientes en los que están contraindicados estos tratamientos. Por ello, la población que podría ser tributaria de recibir Ra²²³ es diferente de la población incluida en el estudio pivotal de la combinación olaparib + abiraterona, y Ra²²³ tampoco constituiría una alternativa válida para comparación.

Por lo comentado anteriormente, la comparación con otras alternativas terapéuticas en primera línea de CPRcm se establecería con enzalutamida.

Comparación con enzalutamida

La eficacia y seguridad de enzalutamida en primera línea de CPRcm se evaluó en el ensayo clínico PREVAIL (37). En este estudio se aleatorizaron 1.717 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia citotóxica ni abiraterona a recibir 160 mg de enzalutamida vs placebo una vez al día. Los objetivos co-primarios fueron la SLPr y la SG. Es preciso tener en cuenta, para contextualizar la comparación, que la población del estudio PREVAIL fue diferente, dado que los pacientes debían tener un valor en la escala FACTP inferior a 4 y no podían tomar opiáceos. Además, en el estudio PREVAIL el comparador fue placebo, y un comparador activo.

En el estudio PREVAIL se observó una diferencia estadísticamente significativa en el brazo de enzalutamida, en términos de SLPr (HR=0,19; IC 95% 0,15 – 0,23; p<0,001), y SG (HR=0,71; IC 95% 0,60 – 0,84; p<0,001). Igual que en el estudio PROpel, se observaron diferencias a favor de enzalutamida en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica. Sin embargo, al contrario que en el estudio PROpel, en el estudio PREVAIL sí se observaron diferencias en el tiempo hasta la detección del primer evento óseo, el tiempo hasta la progresión bioquímica de PSA y la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, medida con la escala FACT-P. No obstante, no se realizó ajuste por multiplicidad en el análisis de estas variables, por lo que los resultados se consideran exploratorios.

En el estudio PREVAIL(37), comparando los resultados de seguridad para enzalutamida a dosis de 160 mg al día frente a placebo, se encontró una proporción de eventos adversos graves de 43% y 37%, respectivamente. En el estudio PROpel, en el brazo de olaparib + abiraterona, la tasa de eventos adversos graves fue del 47,2%.

En el estudio PREVAIL los acontecimientos adversos que se produjeron en el 20% o más de los pacientes que recibieron enzalutamida con una tasa superior en al menos 2 puntos porcentuales a la del grupo placebo fueron fatiga (36%), dolor de espalda (27%), estreñimiento (22%) y artralgia (20%). Tras ajustar por la duración de la exposición, los acontecimientos con una tasa más elevada en el grupo de enzalutamida que en el de placebo fueron sofocos (14 frente a 12 acontecimientos por 100 pacientes-año), hipertensión (11 frente a 7 acontecimientos por 100 pacientes-año) y caídas (11 frente a 9 acontecimientos por 100 pacientes-año). En el estudio PROpel, los siguientes eventos adversos se produjeron en al menos el 20% de los pacientes en el brazo de olaparib + abiraterona, con una incidencia igual o superior al 2% con respecto al brazo comparador: anemia (45,5% vs 16,2%), fatiga (27,9% vs 18,9%), y náuseas (28,1% vs 12,6%).

La anemia fue el evento adverso de grado 3 o superior más frecuente del brazo de olaparib + abiraterona en el estudio PROpel (15,3%). En el estudio PREVAIL fue la hipertensión, con una proporción de 7% en el brazo de enzalutamida.

En el estudio PREVAIL se observó fibrilación auricular con una incidencia del 2%, mientras que en el estudio PROpel se notificó en el 0,8% de los pacientes.

Finalmente, en el estudio PROpel se registró fatiga/astenia en el 27,9% de los pacientes (2,3% de grado 3 o superior), mientras que en el estudio PREVAIL la proporción de eventos de fatiga/astenia de cualquier grado observada fue superior, con una proporción similar de eventos de grado 3 o superior (36%, 2% de grado 3 o superior).

Actualmente no se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre abiraterona (con o sin combinación con olaparib) y enzalutamida como tratamiento de primera línea en CPRCm. De hecho, no hay evidencia que justifique la secuencia o combinación óptima de estos tratamientos, y en la práctica clínica se valora caso por caso considerando las características de la enfermedad y el contexto clínico del paciente. Así mismo, las poblaciones de PREVAIL y PROpel presentan algunas diferencias; por ejemplo, en el estudio PREVAIL se incluyeron pacientes con CPRCm que no habían recibido tratamiento con quimioterapia y que eran asintomáticos o levemente sintomáticos, mientras que en el estudio PROpel se incluyeron además pacientes sintomáticos y pacientes que hubiesen recibido docetaxel en el contexto de CPHSm. La población del estudio PROpel constituía por tanto una población más heterogénea de pacientes, y más representativa de la población general de pacientes con CPRCm.

Comparación frente a niraparib + prednisona

Los principales datos de eficacia y seguridad de la combinación de Niraparib/AA en la indicación autorizada proviene del estudio pivotal MAGNITUDE, fase III, aleatorizado (1:1), controlado con placebo, doble ciego de Niraparib en combinación con AA y Prednisona versus Placebo, AA y Prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico. (38) (39).

El estudio PROpel se realizó en una situación clínica similar a la evaluada en el estudio MAGNITUDE de Niraparib + AA. Los criterios de selección fueron similares, la dosis de AA fue similar en ambos estudios, y en este caso Niraparib se administró en una sola toma diaria con una dosis de 200mg. En el estudio PROpel no se seleccionaron a los pacientes según el estado mutacional de genes HRR, sino que se realizó un análisis retrospectivo a posteriori, mientras que en el estudio MAGNITUDE, antes de la inclusión de los pacientes, se realizó un cribado para detectar alteraciones en el gen HRR (reparación por recombinación homóloga). En función de los resultados, los pacientes se dividieron en 2 cohortes: Cohorte 1 (presencia de alteraciones en el gen HRR) o Cohorte 2 (ausencia de alteraciones en el gen HRR). En la cohorte 1, los pacientes se estratificaron por alteración genética en dos grupos, grupo BRCA 1 o 2 mutado y grupo resto de mutaciones HRR.

En el estudio MAGNITUDE, la variable principal de eficacia, SLPr, mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor de Niraparib/AA frente al placebo/AA (HR 0,533; IC 95%: 0,361-0,789). La mediana de la SLPr fue de 16,56 meses en el grupo experimental y de 10,87 meses en el grupo control, en el grupo BRCA mutado, con una diferencia de 5,69 meses. En la población con mutación HRR (n=423, cohorte 1 completa), el tratamiento experimental demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLPr en comparación con el tratamiento control (HR:0,729; IC del 95%: 0,556-0,956; p=0,02), con una mediana de SLPr de 16,46 meses en el brazo de experimental y de 13,70 meses en el brazo de control. En pacientes no BRCA no se observó beneficio aparente para la SLPr (HR 0,994; IC 95%: 0,681-1,452; p=0,94). La mediana de la SLPr en este subgrupo fue de 14,75 meses en el brazo de experimental y de 16,36 meses en el brazo de control.

En el estudio PROpel se observó un efecto significativo en la variable principal del estudio (SLPr evaluada por el investigador) a favor de la combinación olaparib + abiraterona, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica de 24,84 meses frente a 16,59 en el brazo comparador (diferencia de 8,25 meses), con un HR de 0,66 (IC 95% 0,54, 0,81; p<0.0001).

En el estudio PROpel, en cuanto a la SG, la variable secundaria principal del estudio, en la primera fecha de corte de datos, con una madurez de datos del 28,6%, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con un HR de 0,86 (IC 95% 0,66, 1,12; p=0,2923). Otra variable secundaria fue SLPr2, con una madurez de datos del 20,6%, se observaron diferencias significativas a favor de Olaparib + Abiraterona, con un HR de 0,69 (IC 95% 0,51, 0,94; p=0,0184). En relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas.

En el estudio MAGNITUDE, la SG no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo BRCA, (HR 0,881; IC 95%: 0,582-1,335; p=0,56), debido a la inmadurez de los resultados, se espera una actualización de éstos en

primer trimestre 2024. En SLPR2, no se alcanzó significación estadística (HR: 0,785; IC 95%: 0,528-1,166; p=0,23), pero sí se obtuvo resultado favorable en TPS, HR: 0,544 (IC del 95%: 0,347-0,853; p=0,007). En relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas.

En relación a la seguridad de PROpel (olaparib + AA), la tasa de eventos adversos grado 3 o superior fue del 47,2%, con una proporción de eventos adversos graves del 33,9%, mientras que en el estudio MAGNITUDE la tasa de eventos adversos grado 3 o superior fue del 67% con una proporción de eventos adversos graves de 35,8%.

Finalmente hay que considerar que en el estudio PROpel no se seleccionaron a los pacientes según el estado mutacional de genes HRR, sino que se realizó un análisis retrospectivo a posteriori. En el análisis de subgrupos exploratorio según estado mutacional se observó mejora de SLP en todos los grupos de pacientes (mHRR, no HRRm y HRR desconocido), por lo que la indicación final no se restringió según estado mutacional, abriendo por tanto la posible aplicación de la combinación olaparib + abiraterona a la población general de pacientes con CPRCm independientemente del estado mutacional.

Por el momento, no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre olaparib y niraparib en pacientes con CPRCm.

Conclusión

La adición de olaparib a abiraterona en primera línea de tratamiento de CPRCm ha demostrado, en un ensayo clínico de fase III, una mejora estadísticamente significativa en SLP en población ITT, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica de 24,84 meses frente a 16,59 en el brazo comparador de placebo + abiraterona (diferencia de 8,25 meses), con un HR de 0,66 (IC 95% 0,54-0,81; p<0,0001).

En cuanto a la SG, la variable secundaria principal del estudio, en la primera fecha de corte de datos, con una madurez de datos del 28,6%, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con un HR de 0,86 (IC 95% 0,66-1,12; p=0,2923). En el análisis del tiempo hasta la segunda progresión o muerte desde la aleatorización (SLP2), con una madurez de datos del 20,6%, se observaron diferencias significativas a favor de olaparib + abiraterona, con un HR de 0,69 (IC 95% 0,51; 0,94; p=0,0184). También se encontraron diferencias en el tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico o muerte (TFST) (madurez de datos de 50,8%), con un HR de 0,74 (IC 95% 0,61; 0,90; p=0,0040).

No se encontraron diferencias en el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el uso de opioides, ni en el tiempo hasta la aparición de un evento óseo.

En relación con la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas en los valores totales de la escala FACT-P para la población ITT (diferencia mediana -0,82 (IC 95% -3,56- 1,92)). Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguna de las subescalas derivadas, como FACT-G, TOI, PWB, FWB, PCS, FAPSI-6, ni en las subescalas de dolor de la BPI-SF, si bien no hubo detrimento en la calidad de vida con la combinación de olaparib + abiraterona.

En cuanto a seguridad, globalmente, los principales problemas de toxicidad diferencial asociados con el tratamiento con olaparib + abiraterona, en comparación con los pacientes que recibieron sólo abiraterona en el brazo comparador, estuvieron relacionados con una mayor incidencia de citopenias (especialmente anemia), fatiga, náuseas e infecciones, destacando una mayor tasa de embolismo pulmonar. En general, el perfil de toxicidad evaluado en el estudio PROpel fue comparable con el perfil de toxicidad de olaparib en otras indicaciones, exceptuando el desbalance numérico encontrado en los casos de tromboembolismo venoso, especialmente en forma de embolismo pulmonar.

La falta de preespecificación del análisis según la mutación BRCA impide disponer de resultados fiables para cotejar el beneficio en estos subgrupos, importantes para la valoración de los iPARP. La combinación de olaparib +

abiraterona tiene un peor perfil de toxicidad que abiraterona, y, por tanto sería necesario ajustar el balance beneficio/riesgo según las características y alternativas disponibles para cada paciente.

Recientemente se ha autorizado niraparib + abiraterona. (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRcm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada. En el estudio MAGNITUDE la combinación niraparib + abiraterona demostró beneficio clínico en términos de SLPr en la población con mutación HRR, que incluía a los pacientes con mutación en BRCA. Por el momento no hay comparaciones directas ni indirectas entre olaparib + abiraterona y niraparib + abiraterona.

Con los datos disponibles, se puede concluir que el grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en primera línea en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada y que no han recibido tratamiento con un antiandrógeno durante el último año, pueden beneficiarse de la adición de olaparib al tratamiento de primera línea con abiraterona. Este beneficio está evidenciado por un incremento de la SLPr, y del tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico, pero sin beneficio estadísticamente significativo en calidad de vida ni aumento de SG (con la madurez actual de datos de que se dispone para SG, en espera de resultados finales publicados para esta variable). La combinación de olaparib + abiraterona tiene un peor perfil de toxicidad que abiraterona, y, por tanto sería necesario ajustar el balance beneficio/riesgo según las características y alternativas disponibles para cada paciente.

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 Asociación Española de Urología (AEU), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. 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. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2021 [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
6. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013;37(1):12–9.
7. European Public Assessment Report de Lynparza® (olaparib) [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf
8. 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.
9. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillissen S, Van der Kwast T BRG. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):9.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Li Z et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature.* 2015;523:347–351.
14. European Public Assessment Report (EPAR) de Taxotere® (docetaxel). Procedimiento: EMEA/H/C/WS1550 [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf
15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36:1080–7.
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
17. European Public Assessment Report (EPAR) de Zytiga® (abiraterona). EMEA/H/C/002321/11/0047 [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf
18. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700.
19. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24.
20. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–86.

21. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–31.
22. Schalken J FJM. Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2016;117:215–225.
23. Andrew J. Armstrong, Noel W. Clarke, Antoine Thiery-Vuillemin, Mototsugu Oya, Giuseppe Procopio, Juliana Janoski De Menezes, et al. Olaparib plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Pharmacokinetics data from the PROpel trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):5050–5050.
24. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;1(9):1–16.
25. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R et 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.
26. 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.
27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en-0.pdf. [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en-0.pdf.
28. Shore ND, LFIIR et al. Real-world treatment patterns and overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the US prior to PARP inhibitors. *Adv Ther.* 2021;38:4520–40.
29. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):975–86.
30. Saad F, TVAWP et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):e446]. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1297–307.
31. Meyer HJ, WASA. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients — a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021;29(3):1293–302.
32. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1250–64.
33. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, HM. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–102.
34. Li L, Karanika S, Yang G, et al. Androgen receptor inhibitor-induced “BRCAness” and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal.* 2017;10:eaam7479.
35. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8:374.
36. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408–19.
37. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–33.
38. European Medicines Agency. Product Information de Akeega® (niraparib / abiraterone acetate) [Internet]. [cited 2023 Jul 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_en.pdf
39. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol.* 2023;34(9):772–782. doi:10.1016/j.annonc.2023.06.009

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas				
Nombre	Olaparib + Abiraterona	Abiraterona	Enzalutamida	Niraparib + abiraterona
Presentación	Comprimidos 100 mg y 150 mg	Comprimidos 500 mg	Cápsulas blandas 40 mg	Comprimidos de 50mg niraparib y 100mg de abiraterona
Posología	Olaparib: 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día Abiraterona: 1.000 mg (2 comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria	1.000 mg (2 comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria	160 mg de enzalutamida (4 cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.	Niraparib: 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) en una dosis diaria Abiraterona: 1.000 mg (2 comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Anemia, náuseas, fatiga, estreñimiento y diarrea.	Anemia, fatiga, dolor de espalda, artralgias, hipertensión	Fatiga, dolor de espalda, estreñimiento, hipertensión y artralgia	Anemia, hipertensión, estreñimiento, fatiga, náuseas y trombocitopenia
Utilización de recursos	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica
Conveniencia	Vía de administración oral	Vía de administración oral	Vía de administración oral	Vía de administración oral
Otras características diferenciales	iPARP + Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos, que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico	iPARP + Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados. (6)

Tabla A2. Resultados.					
Variable principal					
Resultado principal SLP (según investigador); madurez de datos: 49,5%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)*	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	168 (42,1%)	226 (56,9%)	0,66 (0,54; 0,81)	<0,0001	34% (19 a 46)
Medianas	24,84 (20,47%, 27,63%)	16,59 (13,93%, 19,22%)	Diferencia de medianas: 8,25 meses
SLPr a 12 meses (%)	73,81	60,61
SLPr a 24 meses (%)	53,71	34,11
Resultado principal SLP (según SRI)	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	157 (39,3%)	218 (54,9%)	0,61 (0,49; 0,74)	<0,0001	39% (26 a 51)
Medianas	27,6 (19,58%, NC)	16,4 (13,77%, 19,12%)	Diferencia de medianas: 11,2 meses

Variables secundarias					
Resultado secundario principal	Olaparib + abiraterona	Placebo + abiraterona	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo
SG; madurez de datos: 28,6%	N=399	N=397			
Eventos	107 (26,8%)	121 (30,5%)	0,86 (0,66; 1,12)	0,2923	14% (-12 a 34)
Medianas (meses)	19,09	14,69	NC
SLP2; madurez de datos: 20,6%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	70 (17,5%)	94 (23,7%)	0,69 (0,51; 0,94)	0,0184	31% (6 a 49)
Medianas	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC
Tiempo hasta primer tratamiento posterior; madurez de datos: 50,8%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	183 (45,9)	221 (55,7)	0,74 (0,61; 0,90)	0,0040	26% (10 a 39)
Medianas	25,0 (22,2; NC)	19,9 (17,1; 22,0)	Diferencia de medianas: 5,1 meses

Tiempo hasta progresión del dolor; madurez de datos: 13,8%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	56 (14,0%)	54 (13,6%)	1,01 (0,69; 1,47)	0,9551	-1% (-47 a 31)
Medianas	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC
Tiempo hasta el uso de opiáceos; madurez de datos: 11,3%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	48 (14,0%)	42 (11,9%)	1,08 (0,71; 1,64)	0,6510	-8% (-36 a 29)
Medianas	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC
Tiempo hasta la aparición de eventos óseos; madurez de datos: 10,6%	Olaparib + abiraterona N=399	Placebo + abiraterona N=397	HR (IC95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Eventos	37 (9,3%)	47 (11,8%)	0,72 (0,47; 1,11)	0,1324	28% (-11 a 53)
Medianas	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC

(*) modelo de Cox de riesgos proporcionales; NC: No computable

Fecha de corte de los datos: 31 de julio 2021

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para SG- primer corte de datos (30 de julio de 2021) (15).

