

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-316/V1/30102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en combinación con enzalutamida, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Talazoparib (Talzenna®).....	3
Farmacología ^{10, 11}	3
Eficacia ^{11, 12}	3
Seguridad.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	16

Introducción

En España, el cáncer de próstata (CP) es el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en general, con una incidencia estimada de 30 136 nuevos casos en 2024, y el más prevalente en varones ¹.

La mayor parte son diagnosticados en estadios tempranos en los cuales la posibilidad de tratamiento radical curativo es elevada. Si bien sólo un 5-10% se diagnostica en fase metastásica, hasta un 30% desarrolla enfermedad metastásica en algún momento de la evolución. A pesar de que el tratamiento del CP metastásico suele presentar buenas respuestas iniciales a la terapia hormonal (CP hormonosensible (CPHSm)), la mayor parte de pacientes progresan a enfermedad resistente a la castración (CPRC), evidenciada por progresión radiológica y/o incremento de niveles de antígeno prostático específico (PSA), a pesar de niveles de castración de testosterona sérica (< 50 ng/dl o 1,7 nmol/l)².

El cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) es la fase final y letal de la enfermedad. A pesar de los avances terapéuticos realizados en los últimos años, en este estadio, el pronóstico de estos pacientes es desfavorable, con una mediana de supervivencia global (SG) inferior a 3 años ^{3,4} y una tasa de supervivencia a 5 años del 30% ⁵. En más del 90 % de los casos, los pacientes con

CPRCm tienen metástasis óseas, y alrededor del 40 % de los pacientes en una etapa avanzada de la enfermedad desarrollan metástasis en tejidos blandos. Los pacientes con CPRCm experimentan múltiples síntomas clínicos, incluyendo dolor, fatiga y disfunciones urinarias, lo que afecta a su calidad de vida ⁵.

El objetivo terapéutico en el manejo del CPRCm es mejorar la calidad de vida y la SG de los pacientes. La elección entre las diferentes terapias sistémicas tiene en cuenta los tratamientos recibidos previamente, la agresividad y la distribución de la enfermedad, la respuesta del paciente, su estado general, su edad, y sus preferencias en cuanto a las terapias disponibles⁶.

En el CPRCm (indicación objeto de este informe), los tratamientos van a depender de las terapias recibidas previamente en CPHSm y del estado general del paciente, y habitualmente se mantiene la terapia de privación androgénica (ADT, por sus siglas en inglés). Generalmente, los pacientes candidatos a quimioterapia pueden recibir docetaxel (habitualmente la primera opción de tratamiento si no lo han recibido previamente en CPHSm), cabazitaxel (si bien generalmente tras docetaxel), o radiofármacos como el ²²³Ra (pacientes sin afectación visceral ni ganglionar ≥ 3 cm, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento sistémico para el CPRC, o que no puedan recibir dichos tratamientos⁷) o ¹⁷⁷Lu-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)-617 (en pacientes que expresen PSMA en un PET (Positron Emission Tomography)-PSMA y que hayan recibido previamente tratamiento con inhibidores del eje androgénico y quimioterapia con taxanos). Los pacientes no candidatos a quimioterapia podrían recibir una de las terapias hormonales de segunda generación o nuevos agentes hormonales (NAH) como enzalutamida o acetato de abiraterona, junto con prednisona o prednisolona, dependiendo del tratamiento recibido previamente. Estas estrategias han demostrado un aumento en la SG en comparación con la ADT sola (además de resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y objetivos clínicos relacionados con la calidad de vida)⁶.

Por otro lado, se han identificado alteraciones genéticas y/o somáticas, así como vías de señalización alternativas involucradas en la progresión tumoral, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica, que pueden ser predictivas de la respuesta a ciertas terapias dirigidas. Hasta un 20-25% de los pacientes con CPRCm presentan alteraciones en los genes implicados en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del ADN, como BRCA1/2 (que representa la mitad de las mutaciones), ATM o CHEK2 ^{8,9}, que se asocian a un pronóstico desfavorable.

Recientemente, se ha enriquecido el arsenal terapéutico con la introducción 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, que ha demostrado un beneficio en la SLPr en comparación con el acetato de abiraterona, independientemente del estatus mutacional HRR¹⁰.
- La combinación fija niraparib/acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento del CPRCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en pacientes en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada. Esta nueva opción terapéutica ha demostrado un beneficio en la SLPr en comparación con el acetato de abiraterona en el subgrupo con mutaciones BRCA1/2¹¹.

La Tabla A1 del anexo muestra las opciones de tratamiento similares a talazoparib (CPRCm en el que la quimioterapia no está clínicamente indicada).

Talazoparib (Talzenna®)

Talazoparib está indicado, en combinación con enzalutamida, para el tratamiento de pacientes adultos con CPRcm en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

Se presenta como cápsulas duras de 0,25 mg, para una dosis diaria de 0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg). Además, presenta otra presentación de 0,1 mg con la que pueden realizarse ajustes posológicos.

Farmacología^{12,13}

Talazoparib es un inhibidor de las enzimas PoliADP-ribosa polimerasas (PARP, por sus siglas en inglés), PARP1 y PARP2. Las enzimas PARP, participan en las vías de señalización de la respuesta celular al daño del ADN, como la reparación del ADN, la transcripción de genes y la muerte celular. Los inhibidores de PARP (iPARP) ejercen efectos citotóxicos en las células cancerosas por medio de 2 mecanismos, la inhibición de la actividad catalítica de PARP y la captura de PARP, por lo que la proteína PARP unida a un iPARP no se disocia fácilmente de un daño en el ADN, evitando así la reparación, replicación y transcripción del ADN, lo que finalmente da lugar a una apoptosis y/o muerte celular. El tratamiento de líneas celulares cancerosas con anomalías en los genes de reparación del ADN con talazoparib como único agente conlleva un aumento de los niveles de γ H2AX, un marcador de roturas del ADN bicatenario, y da lugar a una disminución de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis.

También se observó actividad antitumoral de talazoparib en un modelo de cáncer de mama con mutaciones BRCA de xenotrasplante derivado de paciente (XDP), donde el paciente se había tratado previamente con una pauta basada en platino. En este modelo de XDP, talazoparib redujo el crecimiento del tumor y aumentó el nivel de γ H2AX y la apoptosis en los tumores.

Eficacia^{13,14}

Los datos de eficacia y seguridad proceden del estudio pivotal fase III TALAPRO-2 (n° NCT03395197)¹⁵.

Diseño

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico y compuesto por dos partes. La primera parte era un ensayo abierto no aleatorizado que tenía como objetivo determinar la dosis adecuada de talazoparib en combinación con enzalutamida para la segunda parte. La segunda parte consistió en un ensayo aleatorizado (1:1) y doble ciego cuyo objetivo era demostrar la superioridad de talazoparib 0,5 mg + enzalutamida 160 mg una vez al día en comparación con enzalutamida sola + placebo en cuanto a la SLPr y SG.

Este ensayo consta de dos cohortes, en parte superpuestas. En primer lugar, se reclutaron 805 pacientes en una cohorte de todos los casos ("*all comers*"), estratificada por el estado de HRR y por tratamiento previo con abiraterona o quimioterapia con taxanos. Después de completar esta cohorte, se reclutaron sólo pacientes con HRR mutado (HRRm) en una segunda cohorte. La cohorte de todos los casos consta de 805 pacientes, de los cuales 169 son pacientes con HRRm. Con 230 pacientes adicionales con HRRm, incluidos después de la finalización de la cohorte de todos los casos, la cohorte de HRRm consta de 399 pacientes.

En la solicitud de autorización por la EMA, formalmente se incluyeron sólo los resultados de la cohorte 1 o población general. Tanto los resultados de la población general como de la cohorte de pacientes HRRm han sido completados, si bien este informe se centrará en la población general.

Población

La población fue hombres con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos y con un estado funcional ECOG 0/1. No habían recibido previamente tratamiento alguno (salvo la ADT) para el estadio resistente a la castración (metastásico o no), ni tratamiento con los NAH enzalutamida, apalutamida y darolutamida, un iPARP, ciclofosfamida o mitoxantrona para el CP. El tratamiento previo con abiraterona y docetaxel para el estadio hormonosensible metastásico fue permitido.

Características basales

En general, las características demográficas y clínicas estaban balanceadas en los dos grupos:

- La media de edad era 71 años (41-90 y 36-91), la mayoría (60%) de raza blanca.
- La mayoría tenían un ECOG 0 (64% vs 67%), el resto EGOG 1;
- Como tratamientos previos recibidos el 100% habían recibido supresión androgénica, menos de un cuarto quimioterapia con docetaxel (21,4% vs 23,1%) y muy escasos pacientes habían recibido tratamiento previo con NAH (abiraterona) (5,7% vs 6,7%).
- Presentaban metástasis óseas (84,3% vs 83,4%), viscerales (13,4% vs 17,9%) y ganglionares (36,6% vs 41,4%).
- Presentaban una mutación de los genes HRR aproximadamente un 21% (21,1% vs 20,3%); el resto era negativo o desconocido.

Variables de resultados

El criterio principal de eficacia fue una variable compuesta, la SLPr, definida como tiempo hasta la primera prueba de progresión radiológica en tejido blando evaluada por RECIST 1.1 o en hueso según las guías PCWG3 o hasta la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Fue evaluada por revisión central independiente y ciega. La SG fue evaluada como variable secundaria jerarquizada.

La calidad de vida se evaluó de forma como variable secundaria, no ajustada por multiplicidad y en un subgrupo de pacientes elegible (alrededor del 98%), mediante cuestionarios específicos como BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form), EQ-5D5L (European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale), EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30) y EORTC QLQ-PR25 (EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25).

Resultados

Se preespecificaron 4 análisis con un enfoque jerárquico, de los cuales en la solicitud de autorización se presentó el segundo análisis que constituye el análisis final de la variable primaria (SLPr) en la cohorte de todos los casos. Este análisis se realizó con fecha de cierre de datos el 16 de agosto de 2022, cuando se alcanzaron 333 eventos de esta variable. Los resultados de la población HRRm para su objetivo primario de SLPr han sido completados, observándose resultados consistentes a los del subgrupo HRRm de la cohorte 1¹⁶.

Junto con este análisis también se presentó un análisis intermedio de la SG en la cohorte de todos los casos con fecha de cierre de datos el 28 de marzo de 2023. Los resultados finales de SG en ambas cohortes están pendientes y se obtendrán del cuarto análisis preespecificado (su evaluación se espera en noviembre de 2024 como estudio post-autorización de eficacia).

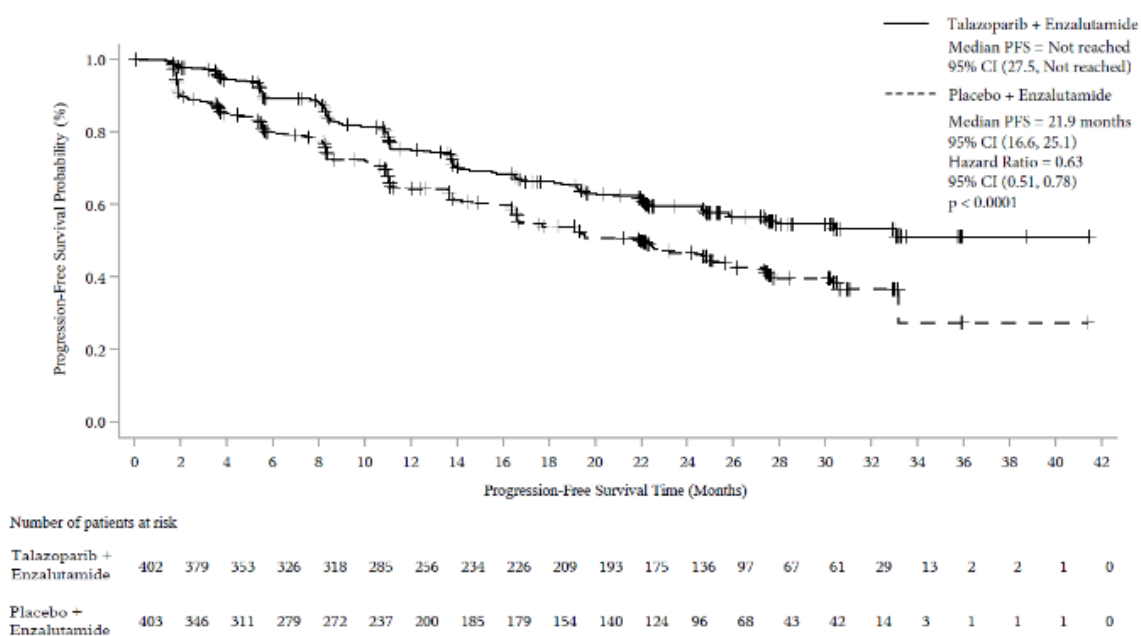
El análisis fue estratificado por estatus de las mutaciones HRR (deficiente en ≥ 1 de los genes ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, o RAD51C vs no deficiente/

desconocido) y el tratamiento previo con NAH o quimioterapia con taxanos. Se preespecificaron subgrupos en función de la edad, región geográfica, ECOG, puntuación Gleason, estadio al diagnóstico, tipo de progresión al inicio del ensayo, PSA basal, localización de las metástasis, estatus HRR, y tratamiento previo con NAH o taxano.

Análisis final de la variable primaria en la cohorte de todos los casos

La combinación demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLPr, con un HR de 0,627 (IC 95% [0,506, 0,777]; p unilateral < 0,0001). La mediana de SLPr no se alcanzó para el grupo talazoparib + enzalutamida y fue de 21,9 meses para el grupo de control.

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para SLPr en TALAPRO-2



En relación con el análisis de subgrupos, el efecto fue consistente en todos los subgrupos preespecificados (figura A1, A del Anexo).

En cuanto al análisis de subgrupos en función del estatus HRR, el HR en el subgrupo con HRR mutado fue de 0,479 (IC95% 0,312-0,736), mientras que fue de 0,694 (IC 95% 0,542-0,888) para los pacientes con HRR no mutado o desconocido. La p de interacción entre subgrupos calculada no es significativa (p-interacción=0,1562), por lo que no se puede concluir que haya diferencias intergrupales según el estatus de HRR.

Se realizó asimismo un análisis, no preespecificado, separando los resultados de los pacientes con HRR no mutado y HRR desconocido, y se comparó el HR en el subgrupo con HRR mutado (0,424 [IC95% 0,275-0,633]) frente al HR en el subgrupo con HRR no mutado (0,695 [IC 95% 0,511-0,944]). Estos resultados serían exploratorios al no corresponderse con el análisis preespecificado según el estatus HRR.

En un análisis post-hoc, el análisis de subgrupos de pacientes con alteraciones BRCA 1/2, mostró un HR de 0,232 (IC95% 0,101-0,529) para los pacientes con mutaciones BRCA 1/2. un HR de 0,66 (IC95% 0,39-1,12) para

los pacientes sin mutaciones BRCA1/2 pero HRRm y un HR de 0,69 (IC95% 0,55-0,86) para los pacientes sin mutaciones BRCA1/2 o estado mutacional desconocido, en la población ITT (Figura A1, B del Anexo). Debido a la naturaleza de estos análisis, los resultados no se pueden considerar concluyentes.

Análisis intermedio de la SG en la cohorte de todos los casos

A pesar de que los datos de SG aún no estaban maduros (41% de madurez), la combinación no demostró su superioridad a enzalutamida después de un seguimiento medio de aproximadamente 35,8 meses en el grupo tratado con la combinación y 34,6 meses en el grupo control: fallecieron el 38,8% (156/402) vs el 43,2% (174/403) de los pacientes, respectivamente, con un HR=0,837 (IC 95% 0,674 - 1,040, no significativo). El análisis final de SG (54% de madurez) se espera para finales del 2024. La SG en el subgrupo HRRm sí fue estadísticamente significativa con un HR de 0,516 (IC 95% 0,320-0,831, p unilateral =0,0028).

Otros análisis relevantes (NO jerarquizados NI ajustados por multiplicidad)

Se realizaron análisis de variables secundarias con mejoras observadas en la tasa de respuesta objetiva, tasa de respuesta completa, en la SLPr-2 (tiempo hasta la progresión en la siguiente línea de tratamiento o muerte) o en el tiempo hasta el inicio de terapia antineoplásica o QT citotóxica, sin ajuste de riesgo alfa por multiplicidad, por lo que no pueden extraerse conclusiones formales de ellos respecto a la eficacia de la combinación.

En el caso de las variables de eficacia secundarias tiempo hasta el primer evento óseo o el uso de terapia analgésica con opioides, los resultados no se consideran estadísticamente significativos, si bien los datos son inmaduros.

En los objetivos de calidad de vida (resultados reportados por los pacientes) relacionados con el dolor, la función y síntomas como los urinarios no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los brazos de tratamiento; a excepción del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida (+5,8 meses a favor de talazoparib + enzalutamida).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La primera limitación es la población evaluada, en la que menos de un 6% en ambos grupos habían recibido tratamiento previo con terapia hormonal de segunda generación en etapas anteriores del CP. Esto no coincidirá con la práctica futura, ya que ahora la mayoría de los pacientes reciben terapias hormonales de segunda generación desde la fase hormonosensible. Esto dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica clínica real, especialmente ya que la guía clínica ESMO 2023 no recomienda el uso de un segundo inhibidor de RA (abiraterona tras enzalutamida o viceversa), con un nivel de evidencia II y un grado de recomendación D^{15,16}.

La segunda limitación es el uso de enzalutamida + placebo como comparador en el subgrupo de pacientes con metástasis viscerales que no habían recibido previamente docetaxel. La población de estudio incluía tanto un subgrupo de pacientes que habían recibido docetaxel (28%) o abiraterona en el contexto de CPHSm, como un subgrupo de pacientes que aún no habían recibido docetaxel. Del último subgrupo, algunos pacientes, para quienes la quimioterapia no estaba clínicamente indicada, habían sido tratados con enzalutamida dentro del entorno del estudio de acuerdo con la indicación aprobada para enzalutamida en CPRCm. Los pacientes restantes con enfermedad visceral, que aún no habían recibido docetaxel en el contexto de CPHS, según las directrices internacionales¹⁷ no serían elegibles para el tratamiento con enzalutamida tal como se indica en el estudio. Esto cuestiona la validez externa de los

resultados en ese subgrupo y, por ello, la indicación inicialmente propuesta se restringió a pacientes en los que docetaxel no está clínicamente indicado¹¹.

La tercera limitación en la interpretación de los resultados es que la variable principal fuera solamente la SLPr, variable intermedia, orientada a la enfermedad, mientras que la SG, variable final, orientada al paciente, fue una variable secundaria y de la que no se dispone de resultados de análisis final. Por otro lado, el análisis de las variables secundarias no fue ajustado por multiplicidad, por lo que su resultado debe interpretarse como exploratorio.

No hubo cruce en este estudio y sólo 11 pacientes en el brazo de placebo + enzalutamida recibieron como terapia secuencial un inhibidor de PARP (olaparib). Por tanto, este estudio no evaluó el uso de la combinación de NAH con iPARP en primera línea vs el uso secuencial de un iPARP tras la monoterapia con NAH.

Seguridad

Los datos disponibles de seguridad proceden del conjunto de pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento (n=398 en el grupo talazoparib + enzalutamida y n=401 en el grupo placebo + enzalutamida), obtenidos del análisis intermedio del estudio TALAPRO 2 a fecha de corte de 16 de agosto de 2022, correspondiente a una duración mediana de tratamiento de 86 semanas en el grupo talazoparib y 70 semanas en el grupo control.

La combinación aumentó la tasa de eventos adversos (EA) (98,5 vs 94,5%), EA graves (39,4 vs 26,7%), EA de grado 3 o 4 (71,9 vs 40,6%), respecto a enzalutamida + placebo. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

En general, la combinación también aumentó la tasa de discontinuación del tratamiento por EA, tanto para talazoparib / enzalutamida (9,8% vs 2%) como para enzalutamida/placebo (1,5% vs 0,7%) (además, en aproximadamente un 10% fueron discontinuados ambos). Las interrupciones (40%) y disminuciones de dosis (49,5%) de talazoparib fueron frecuentemente usadas para manejar la toxicidad (generalmente hematológica).

Los EA notificados con mayor frecuencia ($\geq 15\%$ de los pacientes en al menos un grupo) fueron anemia (66% vs 17%), neutropenia (36% vs 7%), trombocitopenia (25% vs 3%), leucopenia (22% vs 4%), fatiga (34% vs 29%), náuseas (21% vs 12%), dolor de espalda (22% vs 18%), estreñimiento (18% vs 17%), artralgia (15% vs 20%), hipertensión (14% vs 15%) y disminución del apetito (22% vs 16%).

Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes en los pacientes que recibieron talazoparib + enzalutamida ($\geq 10\%$) fueron anemia (46,5% vs 4,2%) y neutropenia (18,3% vs 1,5%).

Los EA graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron anemia (13,8 vs 0,2%), hematuria (2,5 vs 1%) e infección urinaria (2,3 vs 0,7%).

Se describen a continuación algunas reacciones adversas de interés.

Citopenias

La anemia fue la reacción adversa más común (66% frente a 17% para placebo más enzalutamida), en el 46% de los pacientes con grado ≥ 3 (frente a 4%). El 42,5% de los pacientes que recibieron talazoparib en combinación con enzalutamida requirieron transfusión sanguínea (vs 6,2% en el grupo placebo) y un 8% de los pacientes del grupo experimental discontinuaron talazoparib por anemia.

Riesgo potencial de desarrollo de leucemias y tumores malignos

Los iPARP tienen un riesgo potencial de desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) y/o síndrome mielodisplásico (SMD), mayor a mayor duración del tratamiento y a mayor edad del paciente. Este riesgo tiene poco impacto en el balance beneficio-riesgo del tratamiento de un CPRC metastásico en el que la expectativa de vida es bastante limitada. Aun así, con los datos actuales, no existe una señal clara de desequilibrio de casos respecto a la monoterapia con enzalutamida, con 0 casos de LMA y sólo 1 evento de SMD en el grupo de pacientes tratados con talazoparib (vs 0 en control).

Tampoco se observó una señal de desequilibrio para tumores no hematológicos: 3% vs 5%.

Eventos tromboembólicos

La tasa de eventos tromboembólicos venosos (ETV) y de tromboembolismo pulmonar (TP) fue de 4% y 2,5% en el grupo talazoparib + enzalutamida vs 0,7% en el grupo placebo + enzalutamida.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad en función del estado mutacional HRR.

No se ha estudiado el perfil de seguridad en pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 .

Discusión

Tratamiento de primera línea del CPRCm en pacientes en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada:

Los inhibidores de la biosíntesis de andrógenos y del receptor androgénico, acetato de abiraterona (ensayo COU-AA-302)²⁰ y enzalutamida (ensayo PREVAIL)²¹, han demostrado un beneficio significativo en SG como terapias de primera línea para el CPRCm y se consideran opciones estándar en la terapia inicial. No existen comparaciones directas entre abiraterona y enzalutamida. Las comparaciones indirectas y estudios de cohortes retrospectivos no muestran diferencias estadísticamente significativas en SG. Sin embargo, la población en la que fueron evaluadas (que había recibido únicamente ADT como terapia previa) difiere de la población perteneciente al escenario clínico actual, en el que la mayoría de los pacientes ya han recibido NAH o quimioterapia además de ADT para CPHSm o CPRCnm. En general, no se recomienda la administración secuencial de los agentes hormonales inhibidores del eje androgénico como abiraterona y enzalutamida⁶, pues la respuesta suele ser escasa y de corta duración. Esto es especialmente cierto si el tiempo de respuesta a la terapia de privación androgénica y al primer inhibidor de la vía del eje androgénico fue más corto de 12 meses y los pacientes presentan alto riesgo de progresión^{18,22}.

Recientemente se han autorizado varias combinaciones de los nuevos agentes hormonales o NAH abiraterona y enzalutamida con iPARP por mostrar beneficios añadidos respecto a los NAH en monoterapia, tanto en población con genes HRR mutados (que se traduce en deficiencia en la reparación del ADN) como en población general (a nivel preclínico los NAH inhiben la transcripción de algunos genes HRR, induciendo una deficiencia de HRR y una mayor sensibilidad a los iPARP)²³.

La adición de olaparib a abiraterona en primera línea de tratamiento de CPRCm con o sin mutaciones HRR ha demostrado, en un ensayo clínico fase III (PROpel),^{24,25} una mejora estadísticamente significativa en SLPr (evaluado por el investigador) en población ITT, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica de 24,84 meses vs 16,59 meses en el brazo comparador de placebo + abiraterona (diferencia de 8,25 meses), con un HR de 0,66 (IC 95% 0,54-0,81); $p < 0,0001$. El beneficio fue mayor en el subgrupo de pacientes con mutaciones HRR. En cuanto a SG, la variable secundaria clave del estudio, en los resultados finales, publicados recientemente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un HR

de 0,81 (IC 95% 0,67-1,00; $p=0,054$)²⁶. En pacientes con al menos una alteración en los genes HRR y en aquellos con alteración en BRCA 1/2, la mediana de SG fue mayor que la del grupo de control (HRR mutado: HR 0,66, IC 95%: 0,45 - 0,95; BRCA 1/2 mutado: HR 0,29, IC 95%: 0,14 - 0,56). No demostró beneficio en calidad de vida (objetivo exploratorio). El perfil de seguridad fue menos tolerable con mayor frecuencia de citopenias (especialmente anemia), fatiga, náuseas e infecciones, destacando un 6,5% de embolismos pulmonares (vs 1,8%).

La adición de niraparib a abiraterona en primera línea de tratamiento de CPRCm fue fútil para la cohorte sin alteraciones HRR. Sin embargo, en el subgrupo con BRCA1/2 mutado, ha demostrado en un ensayo clínico fase III (cohorte 1 de MAGNITUDE),^{27,28} una mejora estadísticamente significativa en SLPr (evaluada de forma ciega y centralizada). Los datos más actualizados, publicados recientemente, proceden del segundo análisis intermedio²⁹, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica de 19,5 vs 10,9 meses en el brazo comparador de placebo + abiraterona (diferencia de 8,6 meses), con un HR de 0,55 (IC 95% 0,39-0,78); p nominal = 0,0007. Además, también en este subgrupo BRCA 1/2, aunque los datos de la SG aún están en proceso de maduración (madurez del 73%) en el segundo corte de datos no se observó diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,881 (IC95% 0,582 - 1,335, p nominal 0,55)). Sin embargo, debe considerarse que más pacientes en el brazo del placebo recibieron terapia posterior (58,9% vs 31%) - tanto quimioterapia como iPARP. Aunque los análisis en resultados notificados por los pacientes y calidad de vida fueron exploratorios, no se observaron diferencias en las principales escalas de calidad de vida (HRQOL, FACT-P). El perfil de seguridad fue menos tolerable con mayor frecuencia de citopenias (especialmente anemia), fatiga, náuseas e infecciones, destacando un 1,9% de embolismos pulmonares (vs 0,5% en el brazo control). Está pendiente de publicación revisada por pares el análisis final del ensayo MAGNITUDE.

En este escenario, la adición de talazoparib a enzalutamida en primera línea de tratamiento de CPRCm con o sin mutaciones HRR ha demostrado, en un ensayo clínico fase III (TALAPRO-2), una mejora estadísticamente significativa en SLPr (evaluada de forma ciega y centralizada) en población ITT, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica no alcanzada en el grupo de la combinación vs 21,9 meses en el placebo + enzalutamida, con un HR de 0,63 (IC 95% 0,51-0,78) p unilateral < 0,0001. En cuanto a SG, la variable secundaria clave del estudio, aunque los datos aún están en proceso de maduración (madurez del 41%) y se planea un análisis final del ensayo TALAPRO-2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 0,84 (0,67-1,04)). La SG en el subgrupo HRRm ($n=167$) fue significativa con un HR de 0,516 (IC 95% 0,320-0,831, p unilateral =0,0028). Aunque no fueron parte de la solicitud de autorización, los datos más completos publicados en la cohorte con HRRm ($N=399$, que incluye los datos de los pacientes con HRRm de la cohorte 1 $n=167$) – aún no maduros-, no mostraron beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,69, (95% IC 0,46-1,03; $p = 0,07$))³⁰. Los datos del análisis final de SG (54% de madurez) se esperan para finales del 2024.

El perfil de seguridad de la combinación de talazoparib + enzalutamida es menos tolerable que la monoterapia con enzalutamida, más habida cuenta de que la población diana es una población envejecida. Dado que sólo se incluyeron pacientes con buen estado funcional (ECOG 0/1), es probable que en pacientes con peor estado funcional las toxicidades del tratamiento sean mayores. En particular, destacan la alta tasa de anemia (y anemia de alto grado), con frecuentes necesidades de transfusiones y modificaciones/interrupciones del tratamiento (un 8% de estos pacientes discontinuaron talazoparib por anemia) y el aumento de síntomas gastrointestinales y fatiga; estos síntomas deterioran la calidad de vida. Además, presenta una tasa incrementada de ETV y TP respecto a la monoterapia con enzalutamida. El embolismo pulmonar se reportó en el 3% de los pacientes ($n=10$; grado 3 en 9 pacientes) en el grupo de

talazoparib más enzalutamida y en 0,7% de los pacientes (n=3; todos grados 3) en el grupo de placebo más enzalutamida.

En este sentido, la escala ESMO-MCBS v.1.1 de valoración sistematizada del beneficio clínico, en la población general (independientemente del estatus HRR) habiendo demostrado beneficio en SLPr pero no en la variable secundaria SG (con datos inmaduros), sin mejora demostrada en la 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 3 en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial). Esta puntuación debería actualizarse cuando se publiquen los resultados finales de SG.

En pacientes con estatus mutacional HRR +, las tres combinaciones han mostrado beneficio respecto a la monoterapia con NAH en términos de SLPr (niraparib + abiraterona únicamente en BRCA mutado), pero ésta no es una variable subrogada válida para la SG y, sin embargo, la combinación con iPARP no ha demostrado mejorar la calidad de vida y aumenta la toxicidad. El testado genómico en CPRCm podría ayudar a seleccionar a los pacientes con mayor potencial de beneficio terapéutico añadido de esta combinación^{6,31}.

Por otro lado, no está claro cómo podrían trasladarse estos resultados a pacientes que hayan recibido y/o progresado a terapia previa con NAH como enzalutamida o apalutamida en otros escenarios previos como CPHSm - en el que también están indicados - y que constituyen una proporción importante en la práctica clínica del CPRCm. Estos pacientes fueron excluidos de los ensayos en el desarrollo de la combinación talazoparib + enzalutamida y escasamente representados en los ensayos de olaparib + abiraterona y niraparib + abiraterona. Por tanto, existe incertidumbre acerca de si existe beneficio (y su magnitud) en añadir combinación de NAH+iPARP después de haber progresado a un NAH, más habida cuenta de los datos que sugieren que la secuencia de dos NAH (p.ej., enzalutamida después de abiraterona o viceversa) no es especialmente eficaz^{17,18}.

Otra de las preguntas que pueden surgir es si en este escenario de pacientes que ya han recibido agentes hormonales de forma previa (en CPHSm o CPRCnm) es mejor administrar la combinación de un NAH con un iPARP o solamente un iPARP en monoterapia, teniendo en cuenta los resultados de los estudios TRITON-3 y PROfound^{32,33}.

Por el momento no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre las combinaciones de NAH+iPARP autorizadas. Actualmente, se carece de evidencia para poder determinar la superioridad de una combinación sobre otra.

Segunda línea tras progresión a una primera línea basada en un nuevo agente hormonal (enzalutamida, abiraterona) en CPRCm:

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. En pacientes con mutaciones BRCA1/2, olaparib también es una opción.

Conclusión

En el estudio pivotal fase III TALAPRO-2 se ha estudiado la eficacia y seguridad de la combinación talazoparib con enzalutamida en comparación con enzalutamida y placebo en primera línea del CPRCm, en pacientes en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada. Se ha demostrado, una mejora

estadísticamente significativa en SLPr en la población ITT, con una mediana de tiempo a la progresión radiológica no alcanzada en el grupo de la combinación vs 21,9 meses en el placebo + enzalutamida, con un HR de 0,63 (IC 95% 0,51-0,78) p unilateral $< 0,0001$, En cuanto a SG, la variable secundaria clave del estudio, aunque los datos aún están en proceso de maduración (madurez del 41%) y se planea un análisis final del ensayo TALAPRO-2 en noviembre de 2024, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 0,84 (0,67-1,04)).

En el análisis de subgrupos preespecificados, la p de interacción entre el HR de SLPr para el subgrupo de pacientes con HRR mutado y el del subgrupo de pacientes con HRR no mutado o desconocido fue no significativa, por lo que no se puede concluir que haya diferencias intergrupales según el estatus HRR.

Aunque no fueron parte de la solicitud de autorización, los datos más completos publicados en la cohorte de pacientes con HRRm (N=399, que incluye los datos de los pacientes con HRRm de la cohorte 1 n=167) – aún no maduros-, no mostraron beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,69, (95% IC 0,46–1,03; $p = 0,07$))¹⁵. La población en la que esta combinación ha sido estudiada no representa a la totalidad de la población actual de CPRCm en la que cada vez más pacientes han sido tratados con NHA en escenarios anteriores. Aunque en el estudio TALAPRO-2 estaba permitido el uso de abiraterona previa y éste fue un criterio de estratificación, pocos pacientes recibieron NHA previo, por lo que la evidencia disponible en este subgrupo no es suficiente para extraer conclusiones. Se carece de datos sobre la eficacia de una posible secuenciación.

Esta combinación no ha demostrado mejoras significativas en calidad de vida y, sin embargo, aumenta la toxicidad del tratamiento con eventos muy sintomáticos como anemia, neutropenia y fatiga; que requieren ajustes de tratamiento y transfusiones de manera frecuente en la práctica clínica.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad, talazoparib + enzalutamida es una opción terapéutica a considerar para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

No existen comparaciones directas ni indirectas ajustadas frente al resto de las opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes y por lo tanto no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica frente a ellas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación Española de Urología (AEU), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), 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 Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

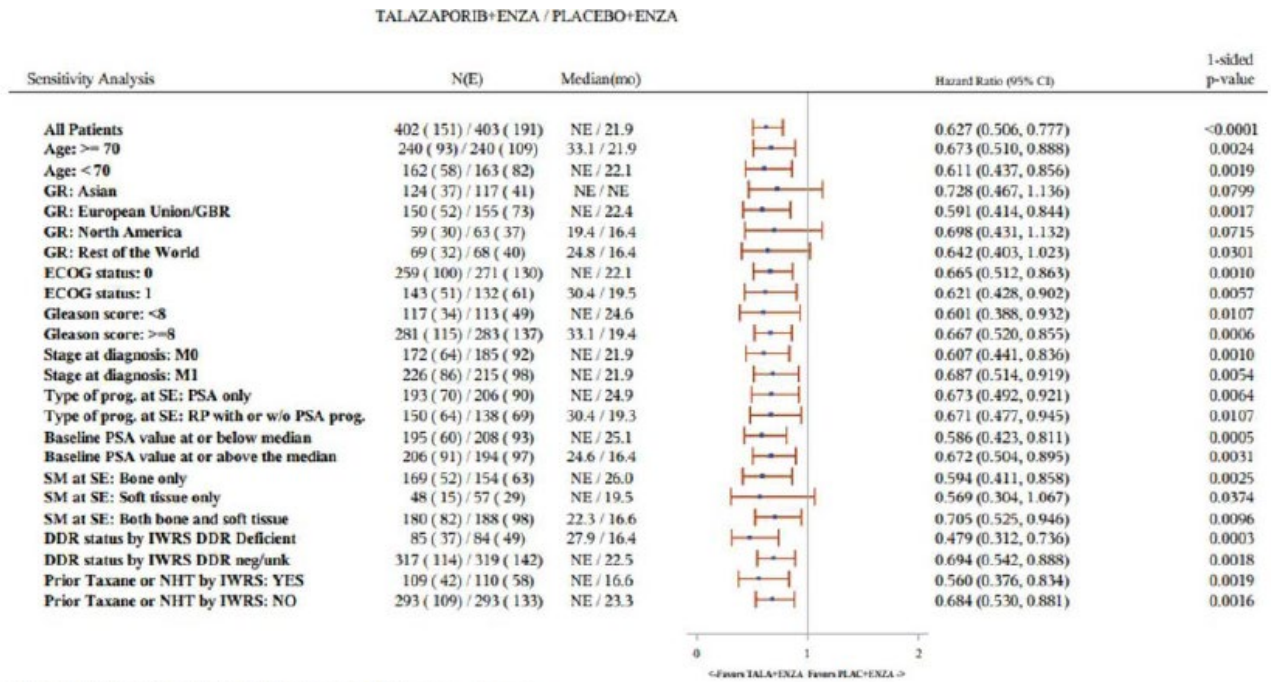
Nombre	Talazoparib + Enzalutamida	Niraparib + Abiraterona	Olaparib + Abiraterona	Abiraterona	Enzalutamida
Presentación	Cápsulas duras de 0,1 mg, 0,25 mg y 1 mg + enzalutamida	Comprimidos de 50/500 mg y 100/500 mg de Niraparib + AA	Comprimidos 100 mg y 150 mg + abiraterona	Comprimidos 500 mg	Comprimidos 40 mg
Posología	Talazoparib: 0,5 mg en una dosis diaria Enzalutamida: 160 mg en una sola dosis diaria	Niraparib/Abiraterona : 200 mg/1000 mg (2 comprimidos de 100 mg de niraparib/ 500 mg de acetato de abiraterona) en una sola dosis diaria	Olaparib: 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día Abiraterona: 1000 mg (2 comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria	1.00 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
Indicación aprobada en FT o no	tratamiento de adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada	CRPCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la QT no está clínicamente indicada	tratamiento de adultos con CPRCm en los que la QT no está indicada a juicio del clínico	tratamiento del CPRCm en adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la QT no está aún clínicamente indicada	
Efectos adversos	Talozoparib (≥20%): Anemia, fatiga, náusea, neutropenia, trombocitopenia y anorexia	Niraparib + Abiraterona (≥10%): Anemia, hipertensión, estreñimiento, fatiga, náuseas y trombocitopenia, disnea, dolor de espalda, disminución del apetito, neutropenia, artralgia, vómitos, hipopotasemia, mareos, insomnio, hiperglucemia e infección del tracto urinario.	Olaparib (≥10%): Náuseas, fatiga/astenia, anemia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, cefalea, neutropenia, disgeusia, tos, leucopenia, mareo, disnea, y dispepsia	Abiraterona (≥10%): Edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotranferasa	Enzalutamida (≥10%): (Astenia/fatiga, sofocos hipertensión, fracturas y caídas

Conveniencia	Oral, requiere monitorización estrecha	Oral, requiere monitorización estrecha	Oral, requiere monitorización estrecha	Oral	Oral
Otras características diferenciales	iPARP + Inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos.	iPARP + Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	iPARP + Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos.

Tabla A2. Resultados de eficacia extraídos del EPAR (Tabla 43)

Variable evaluada en el estudio	Talazoparib + Enzalutamide N=402	Placebo + Enzalutamide N=403	Hazard ratio (HR)	p
Variable primaria: Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) Mediana en meses	No alcanzada (NA) (27,5, NA)	21,9 (16,6, 25,1)	0,627 (95% CI 0,506, 0,777)	Unilateral <0,0001
Variable secundaria clave: Supervivencia global (SG) (Datos inmaduros, madurez 41%) Mediana en meses	No alcanzada (NA) (37,3, NA)	38,2 (34,1, 43,1)	0,837 (95% CI 0,674, 1,040)	Unilateral 0,0537

Figura A1. Forest Plot del análisis de subgrupos de la variable principal SLPr.



TALA = TALAZAPORIB, ENZA = ENZALUTAMIDE, PLAC = PLACEBO, RP = radiographic progression, SE = study entry, w/o = without, SM = Site of metastasis, prog = progression, neg/unk = Not-DDR Deficient/Unknown, GR = Geographic region, N = the number of Participants, E = sPPS events.
 Percentages calculated based on N, the number of Participants in the full analysis set in each treatment group.
 Hazard ratio for all patients was based on a Cox model stratified by the randomization stratification factors. For all subgroups, hazard ratio was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
 PFIZER CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 12SEP2022 (08:46) Source Data: adtneb Table Generation: 07OCT2022 (11:55)
 (Data cutoff date : 16AUG2022 Database snapshot date : 06SEP2022) Output File: :nda\1\3441021_part02_csr1\adtneb_forest_bier

Referencias

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
2. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Clin Transl Oncol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 31];23(5):969–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625671/>
3. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Hígano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. Eur Urol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 31];78(3):347–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527692/>
4. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Dec 31];16(2):152–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>
5. CHMP. Akeega (niraparib / abiraterone acetate) Assessment report. 2023. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
6. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology, 2020 & Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, Annals of Oncology, 2023. Disponibles en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939898-7> & <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2900111-4>
7. XOFIGO (DICLORURO DE RADIO 223): NUEVAS RECOMENDACIONES SOBRE RESTRICCIONES DE USO. Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC), 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_9-Xofigo.pdf
8. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. Eur Urol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 31];71(3):417–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590317/>
9. Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jan 24];11(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871108/>
10. Ficha Técnica de Lynparza. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114959002/FT_114959002.html.pdf
11. Ficha Técnica de Akeega. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231722002/FT_1231722002.html.pdf
12. Ficha Técnica de Talzenna: Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191377001/FT_1191377001.html.pdf
13. CHMP. European Public Assessment Report. Talzenna. 2023; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2023 Jul 22 [cited 2024 Jan 24];402(10398):291–303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285865/>
15. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2). ClinicalTrials.gov ID: NCT03395197. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03395197>
16. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med. 2023 Dec 4
17. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol. 2019; 20:1730e 1739.
18. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 381:2506e2518.
19. 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 [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 14];31(9):1119–34. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420398987/fulltext>



20. Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302). ClinicalTrials.gov ID: NCT00887198. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00887198>
21. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL). ClinicalTrials.gov ID: NCT01212991. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01212991>
22. Loriot, Y., et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208462>
23. Li, L., Karanika, S., Yang, G., Wang, J., Park, S., Broom, B. M., ... & Thompson, T. C. (2017). Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Science signaling*, 10(480), eaam7479. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855082/pdf/nihms945601.pdf>
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. *NEJM Evid [Internet]*. 2022 Jun 3 [cited 2023 Dec 31];1(9). Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200043>.
25. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study). ClinicalTrials.gov ID: NCT03732820. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732820> (último acceso 20 de abril de 2024).
26. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 2];24(10):1094–108. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714168/>
27. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 20;41(18):3339–51.
28. A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (MAGNITUDE). ClinicalTrials.gov ID: NCT03748641. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03748641?cond=NCT03748641> (último acceso 20 de abril de 2024).
29. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, 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 Sep 1;34(9):772–82.
30. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. https://doi.org/10.1200/JCO20234116_suppl5004. 2023 May 31;41(16_suppl):5004–5004.
31. Cheng, H. H., Sokolova, A. O., Schaeffer, E. M., Small, E. J., Higano, C. S. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(5), 515-521.
32. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091-2102.
33. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388: 719-732.

