

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-251/V1/19032024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Niraparib/Acetato de Abiraterona (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPCm) con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Niraparib/Acetato de abiraterona (Akeega®)(3).....	3
Farmacología(7).....	3
Eficacia(3).....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Seguridad(3,7).....	8
Valoración del beneficio clínico(9).....	11
Discusión.....	11
Comparación con olaparib + AA(12).....	12
Comparación con enzalutamida(14).....	13
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencia.....	20

## Introducción

El cáncer de próstata es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. En 2020 fue el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en varones, con 1,4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental (en 2020) su incidencia ajustada por edad fue de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 9,8/100.000 habitantes (1) En España, los últimos datos de mortalidad refieren 5.889 casos en 2021 y se estima que en 2023 la incidencia sea de 29.002 nuevos casos. La supervivencia de esta enfermedad es del 90%(2).



En cuanto al curso de la enfermedad, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevado(2). Así se estima que hoy en día, sólo un 5% de los pacientes se presenta en fase metastásica en el momento del diagnóstico. Los principales factores de riesgo del cáncer de próstata son la edad avanzada, los factores genéticos y los antecedentes familiares. Otros factores que se han asociado al cáncer de próstata son la dieta, la obesidad y la inactividad física(3). Además, en la población general de pacientes con cáncer de próstata avanzado, alrededor del 10% tienen mutación en los genes BRCA1/2(4).

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%. Los síntomas principales en la enfermedad avanzada son la fatiga, el dolor óseo y la disfunción urinaria. El 90% de los pacientes con enfermedad avanzada tienen metástasis ósea(3). Durante el diagnóstico, se recomienda realizar pruebas tumorales para BRCA1 y BRCA2 en línea somática. En línea germinal se recomienda en todos los pacientes con enfermedad metastásica independientemente de la historia familiar, y en pacientes con enfermedad localizada si presentan antecedentes familiares(4).

El tratamiento para el cáncer de próstata avanzado se centra en la inhibición eje andrógeno-receptor (inhibir la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). Actualmente, en cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) se emplea la combinación de dobles con terapia de privación androgénica (TDA) en combinación con inhibidores de la señalización del receptor androgénico (apalutamida, AA o enzalutamida) o tripletes con TDA en combinación con docetaxel más inhibidores de la señalización del receptor androgénico (AA o darolutamida). Estos tratamientos han aumentado el tiempo al desarrollo a resistencia a castración.

Sin embargo, 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). 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)(4,5).

Los tratamientos en CPRCm van a depender de las terapias recibidas previamente en CPHSm. Las opciones incluirían quimioterapia con docetaxel (en aquellos que no lo hayan recibido previamente) o con cabazitaxel, tratamiento con radiofármacos como el Radio-223 (para pacientes sin afectación visceral ni ganglionar  $\geq 3$  cm) o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (en pacientes que expresen PSMA en un PET-PSMA), y de forma más reciente se han aprobado inhibidores de PARP (olaparib) en pacientes portadores de mutaciones (tanto en línea somática como germinal) en BRCA1/2.

Cuando la enfermedad progresa a CPRC en ausencia de metástasis (M0) mediante pruebas de imagen convencionales (gammagrafía, resonancia o tomografía computarizada), y siempre y cuando el tiempo de duplicación de PSA sea  $\leq 6$  meses, se debe valorar añadir al tratamiento de privación androgénica apalutamida, darolutamida o enzalutamida (inhibidores del receptor de andrógenos)(6).

Recientemente, la Comisión Europea, ha autorizado olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico. Asimismo, el Comité de Medicamento de Uso Humano (CHMP) ha adoptado opinión positiva para la autorización de la combinación de talazoparib con enzalutamida en primera línea de pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada. En este contexto, se presenta Niraparib/Acetato de Abiraterona (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona, objeto de este IPT, 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.

Las opciones previamente mencionadas de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en la tabla A1 del anexo.

## Niraparib/Acetato de abiraterona (Akeega®)(3)

Niraparib/Acetato de abiraterona (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona está autorizado 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.

Akeega es una combinación de dosis fija (CDF) de niraparib y AA en forma de comprimidos recubiertos con película. Existen dos presentaciones posológicas:

1. 100 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película (dosis estándar). Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Niraparib y 500 mg de AA.,
2. 50 mg/500 mg (dosis de reducción). Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de Niraparib y 500 mg de AA.

La dosis inicial recomendada de Niraparib/AA es de 200 mg/1.000 mg (dos comprimidos de 100 mg/500 mg), como dosis única diaria, aproximadamente a la misma hora todos los días. Se administra con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona. Los comprimidos deben tomarse como dosis única, una vez al día con el estómago vacío. Al menos dos horas después de comer y no deben ingerirse alimentos durante al menos una hora tras la toma. El comprimido de 50 mg/500 mg, se presenta para reducciones de dosis. No es necesario el ajuste en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C)(7).

Niraparib también está aprobado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo seroso de alto grado recidivante sensible a platino que responden a la quimioterapia basada en platino; y para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado (estadios III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO]) de alto grado de ovario, de trompa de Falopio o primario de peritoneo que respondan a la quimioterapia de primera línea a base de platino. En el mercado, se encuentra bajo el nombre comercial de Zejula.

Acetato de abiraterona (AA) también está aprobado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonosensible de alto riesgo recién diagnosticado en varones adultos en combinación con la terapia de privación androgénica; para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos asintomáticos o ligeramente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de privación androgénica en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada; y para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado con o después de un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

## Farmacología(7)

Niraparib es un inhibidor de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), PARP-1 y PARP-2, que intervienen en la reparación del ADN. Los estudios in vitro han demostrado que la citotoxicidad inducida por el niraparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática de la PARP y el aumento de la formación de complejos PARP-ADN, lo que provoca daños en el ADN, apoptosis y muerte celular.

AA es un profármaco de la abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. En concreto, inhibe selectivamente la enzima CYP17. Esta enzima se expresa y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y prostáticos. La CYP17 cataliza la conversión de la pregnenolona y la

progesterona en precursores de la testosterona, la DHEA y la androstenediona, respectivamente, mediante la hidroxilación  $17\alpha$  y la escisión del enlace C17,20. La inhibición de la CYP17 también da lugar a la inhibición de la testosterona. La inhibición del CYP17 también provoca un aumento de la producción de mineralocorticoides en las glándulas suprarrenales.

La administración conjunta de Niraparib y AA no afecta a la exposición de cada una de las sustancias. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  son comparables para Niraparib y AA (Akeega) cuando se administran como comprimido recubierto con película a una dosis de 100 mg/500 mg o como combinación de componentes individuales, en comparación con las exposiciones respectivas en monoterapia.

## Eficacia(3)

Los principales datos de eficacia y seguridad de la combinación de Niraparib/AA en la indicación autorizada provienen 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 resistente a la castración metastásico.

Antes de la inclusión de los pacientes, se realizó un cribado para detectar alteraciones en un panel de genes HRR (reparación por recombinación homóloga). En función de los resultados, los pacientes se dividían en 2 cohortes: Cohorte 1 (presencia de alteraciones en el gen HRR) o Cohorte 2 (ausencia de alteraciones en genes 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.

Una vez completado el reclutamiento en las Cohortes 1 y 2, se reclutó pacientes para una cohorte (Cohorte 3), abierta, no aleatorizada, para sujetos con alteraciones en el gen HRR con el fin de obtener experiencia clínica con la formulación en comprimidos CDF de Niraparib/AA. Los sujetos de la Cohorte 3 se reclutaron con los mismos criterios de inclusión/exclusión y se sometieron a los mismos procedimientos de estudio que los de la Cohorte 1, con la salvedad de que los sujetos de la Cohorte 3 recibieron Niraparib/AA en comprimidos CDF más prednisona en lugar de Niraparib, AA y prednisona como agentes únicos.

Los sujetos de las cohortes 1 y 2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 200 mg de Niraparib, 1.000 mg de AA y 10 mg de prednisona o placebo, 1.000 mg de AA y 10 mg de prednisona al día. Los sujetos de la cohorte 3 recibieron 200 mg de Niraparib/1.000 mg de AA (CDF) y 10 mg de prednisona al día. Para los sujetos de la Cohorte 3 que requerían una reducción de la dosis de Niraparib, se disponía de una formulación a dosis más baja que contenía 50 mg de niraparib y 500 mg de AA (2 comprimidos diarios). El tratamiento se realizaba de manera diaria en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.

En relación a los criterios de inclusión y exclusión del estudio, los pacientes incluidos debían tener un estado de alteración del gen HRR como se indica a continuación: Cohorte 1: positivo para alteración del gen HRR (alteraciones en los genes BRCA1, BRCA2, CDK12, ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 o HDAC2). Cohorte 2: no positiva para alteraciones en los genes HRR anteriormente indicados. Cohorte 3: positivo para alteración del gen HRR (las mismas alteraciones en los genes enumeradas para la Cohorte 1). Los pacientes debían presentar enfermedad metastásica documentada por gammagrafía ósea positiva o lesiones metastásicas en TC o RM, con niveles de testosterona  $\leq 50$  ng/dL bajo tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH $\alpha$ ) u orquiectomía bilateral con progresión del PSA o progresión radiológica de la enfermedad. Los pacientes debían de continuar con GnRH $\alpha$  durante el estudio si no estaban castrados quirúrgicamente, tener ECOG 0 o 1, hemoglobina  $\geq 9$ g/dl y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9$ /L. Entre los criterios de exclusión destacan: haber recibido tratamiento previo con un iPARP o AA fuera del CPRCm o haber recibido tratamiento sistémico previo con un inhibidor del receptor de andrógenos de segunda generación (enzalutamida, apalutamida o darolutamida), quimioterapia basada en taxanos o más de 4 meses de AA más

prednisona en el entorno del CPRCm., y presentar hipertensión no controlada (PA sistólica persistente  $\geq 160$  mmHg o PA diastólica  $\geq 100$  mmHg). No se incluyeron sujetos bajo tratamiento con opiáceos o si habían recibido transfusión de plaquetas o glóbulos rojos, radioterapia o factores hematopoyéticos en los últimos 28 días.

Los principales resultados obtenidos del ensayo clínico MAGNITUDE se presentan en la tabla A2 del anexo.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), evaluada por revisión central independiente enmascarada (BICR) y definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión radiológica o muerte, lo que ocurriera primero. La progresión radiológica se definió como la primera aparición de progresión mediante gammagrafía ósea (según los criterios del PCWG3) o progresión de las lesiones de partes blandas mediante TC o RM (según los criterios RECIST 1.1). En la BICR, los evaluadores no sabían a qué cohorte pertenecía cada paciente.

Entre las viables secundarias destacamos: Supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Tiempo hasta la progresión sintomática (TSP), definido como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de cualquiera de las siguientes: Uso de radioterapia externa para los síntomas óseos; Necesidad de una intervención quirúrgica secundaria al tumor; Dolor oncológico no controlado, etc. Entre otras variables de eficacia, se encontraba la supervivencia libre de progresión 2 (SLPR2), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión (radiológica, clínica o progresión de PSA) en el primer tratamiento posterior o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Para calidad de vida se utilizaron distintas escalas (5Q-5D-5L, CTCAE, FACT-P).

Según el plan de análisis del estudio, se planificó un análisis de futilidad no vinculante para la Cohorte 2 después de que se hubiera aleatorizados 200 sujetos y se hubieran observado 125 eventos de progresión radiológica, progresión de PSA o muerte (progresión combinada). Este análisis se realizó el 13 de agosto de 2020, evaluando los datos de 233 sujetos con 113 eventos de progresión combinada, obteniéndose un Hazard ratio (HR) =1,087. Se había preespecificado como criterios de futilidad  $HR > 1$ . Basándose en estos resultados, el promotor interrumpió definitivamente el reclutamiento en la cohorte 2.

Por tanto, para la evaluación de la eficacia se utilizaron los sujetos aleatorizados de la Cohorte 1. El análisis final de la variable principal SLPr, se realizó cuando se observaron 220 eventos en la Cohorte 1 y 102 eventos en el subgrupo BRCA de la Cohorte 1.

De los 946 sujetos que entraron en el cribado, 765 se incluyeron en el estudio: 423 pacientes en la Cohorte 1, 95 en la Cohorte 3 y 247 pacientes en la Cohorte 2. Un total de 423 pacientes con alteraciones del gen HRR fueron incluidos en la cohorte 1: 212 fueron asignados al grupo experimental Niraparib/AA y 211 al grupo control placebo/AA. Un total de 95 pacientes se incluyeron en la Cohorte 3.

Los pacientes incluidos en el estudio (cohorte 1) tenían una mediana de edad de 69 años (rango: 43, 100). La mayoría eran de raza caucásica (74%) y tenían una puntuación ECOG de 0 o 1. Alrededor de la mitad de los pacientes presentaban estadio metastásico M1 y el 68% tenía una puntuación de Gleason  $\geq 8$  en el momento del diagnóstico. La mediana de los niveles de testosterona al inicio del estudio era de 1,21 (rango: 0,1-3,1 nmol/L). La mayoría de los pacientes tenían metástasis óseas (83,5%), el 21,3% metástasis viscerales y el 49,2% metástasis ganglionares. Cabe destacar que la proporción de pacientes con metástasis viscerales fue ligeramente superior (24,1% frente a 18,5%), así como la proporción de pacientes ECOG 1 (38,7% frente a 30,8%) y la proporción de metástasis óseas (86,3% frente a 80,6%) para el grupo experimental frente al grupo control(8). Aproximadamente un 20% de los pacientes habían recibido previamente taxanos en CPHSm, solamente un 3% de pacientes habían recibido previamente tratamiento con inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos en CPHSm o CPRC M0. 229 (54,1%) pacientes presentaban alteración de los genes BRCA1 o BRCA2, de las cuales 39 tenían alteraciones génicas concurrentes. En cuanto a otras alteraciones del gen HRR, ATM fue la más frecuente (85 [20,1%]). Las características basales generales



fueron comparables entre los subgrupos BRCA y no BRCA, la mediana de edad en el subgrupo BRCA fue de 68 años, el 72% era de raza caucásica, el 9% presentaba una puntuación Gleason  $\geq 8$  y el 53% presentaba estadio M1.

El análisis primario de la variable principal de eficacia SLPr por BICR se realizó después de que se hubieran observado 217 eventos SLPr en la población de la cohorte 1 (mutaciones HRR), con 109 eventos SLPr observados en el subgrupo BRCA mutado (cumpliendo lo establecido en el plan de análisis estadístico). La fecha de corte de datos para este análisis fue el 8 de octubre de 2021, momento en el que la duración mediana del seguimiento de supervivencia para todos los sujetos de la Cohorte 1 era de 18,6 meses. El 48% de los pacientes seguían en tratamiento (54% en el grupo de experimental y 42% en el grupo de control). El principal motivo de interrupción del tratamiento en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad (34% y 51%, respectivamente). Se presentaron también los resultados del segundo análisis de datos, fecha de 17 de junio de 2022, con una mediana de seguimiento de 26,8 meses (8,1 meses adicionales, el 35% en el grupo de experimental y 27% en el grupo de control de los pacientes seguían en tratamiento).

Según el plan de análisis estadístico, el primer análisis de eficacia se realizó en la cohorte 1, en los pacientes con mutación BRCA (n=225), observándose un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante del tratamiento experimental en los pacientes con alteraciones de los genes BRCA 1 o BRCA2, HR para la SLPr de 0,533 (IC 95%: 0,361-0,789; p = 0,001). La mediana de la SLPr fue de 16,56 meses en el grupo experimental y de 10,87 meses en el grupo control. El número de eventos fue del 40% (n=45) en el brazo de experimental y del 57% (n=64) en el brazo control. En el segundo análisis de datos, la mediana de la SLPr fue de 19,5 meses en el grupo experimental y de 10,9 meses en el grupo control, HR de 0,55 (IC 95%: 0,39-0,78; p nominal <0,001)(8).

En la representación gráfica de la variable principal de eficacia (SLPr) en pacientes con BRCA mutado (Figura A1 del anexo), se observa la separación de las curvas a los 3 meses, aumentando considerablemente su separación en favor del tratamiento experimental, siendo máxima entre los 9-15 meses, posteriormente las curvas se acercan, siendo la diferencia muy estrecha y mantenida a partir de los 22 meses (30-35% pacientes sin eventos).

En la población con mutación HRR (n=423, cohorte 1 completa), el tratamiento experimental demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLPr (evaluación BICR) 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 (Figura A2 del anexo). El número de pacientes censurados fue del 52,8% (n=112) en el brazo de experimental y del 44,5% (n=94) en el brazo control. En el segundo análisis de datos la mediana de la SLPr fue de 16,7 meses en el grupo experimental y de 13,7 meses en el grupo control, HR de 0,76 (IC 95%: 0,60-0,97; p nominal=0,028)(8).

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. El número de eventos fue de 56% (n=55) en el brazo experimental y 54% (n=53) en el grupo control. No se observó separación de las curvas de Kaplan-Meier (KM).

En relación a la supervivencia global (SG), en el segundo análisis de datos, en la población HRR no se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento con una mediana de SG más larga en el brazo control 32,2 meses frente a 29,31 meses en el brazo experimental), HR: 1,01 (IC 95%: 0,75-1,36; p=0,95).

En el subgrupo de pacientes con mutación BRCA (n=225) la SG tampoco se alcanzó significación estadística, con una mediana de seguimiento de 24,80 meses. (HR 0,881; IC 95%: 0,582-1,335; p nominal = 0,55). La mediana de SG fue de 29,27 meses en el brazo experimental (38,1% de eventos, n=43) y de 28,55 meses en el brazo de control (43,8% de eventos, n=49). Es deseable conocer la próxima actualización de los datos de SG para valorar el beneficio clínico real y valor añadido de la combinación Niraparib/AA en pacientes CPRCm con BRCA mutado.

Entre el resto de las variables secundarias, en el segundo análisis de datos, destaca una mejora estadísticamente significativa de TPS (tiempo hasta progresión sintomática) con el tratamiento experimental frente al control en la

población HRR (HR 0,596; IC 95%: 0,422-0,841;  $p=0,003$ ). La mediana de TPS no se alcanzó en el grupo experimental y fue de 30,62 meses para el grupo control. Los resultados fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con mutación BRCA (HR 0,544; IC 95%: 0,347- 0,853;  $p$  nominal = 0,007). La mediana de TPS no se alcanzó en el grupo experimental y fue de 23,56 meses para el grupo control. En población HRR+, el tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica fue superior en el grupo experimental frente al grupo control (HR 0,67; IC 95% 0,47-0,94;  $p=0,02$ ). Los resultados fueron consistentes en el subgrupo de pacientes BRCA 1/2 (HR 0,56; IC 95% 0,35-0,90;  $p=0,015$ )(8).

No se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento en la población HRR para la SLPR2 (HR 0,964; IC del 95%: 0,723-1,285;  $p=0,80$ ). En el subgrupo con mutación BRCA tampoco se alcanzó significación estadística (HR: 0,785; IC 95%: 0,528-1,166;  $p=0,23$ ).

Finalmente, la duración de respuesta al tratamiento en la población HRR, para sujetos con una respuesta completa o parcial, evaluada por BICR, fue más prolongada en el grupo experimental, mediana de 11,07 meses en comparación con 8,67 meses en el grupo control. Los resultados en el subgrupo BRCA fueron coherentes con la población HRR, observándose una mayor duración de la respuesta en el grupo experimental.

Con respecto al resto de los análisis de subgrupos, no mostraron diferencias importantes entre los subgrupos de pacientes <65 años, pacientes con metástasis viscerales y/o sintomáticos o pacientes que recibieron tratamiento previo con AA. Debido al reducido número de pacientes incluidos en estos subgrupos, los resultados no son concluyentes, sin embargo, no existe base biológica sólida para pensar que estos pacientes vayan a obtener mayor beneficio. Por último, en relación a datos sobre calidad de vida (cohorte 1) , el tiempo hasta el deterioro en las puntuaciones totales del FACT-P fue similar en ambos grupos de tratamiento, sin encontrarse diferencias HR = 1,07 (IC 95%: 0,76-1,50),  $p$  nominal = 0,71), mediana de 5,5 meses (IC 95%: 2,9-7,5) y 6,1 meses (IC 95%: 2,0-7,5) para el grupo experimental y control respectivamente.

En relación con los datos de eficacia de la Cohorte 3, éstos se obtuvieron en el corte de datos de 17 de junio de 2022. En ese momento, la duración media del tratamiento del estudio en la Cohorte 3 fue de 12,8 meses, con una mediana de seguimiento de 5,5 meses, lo que sugiere que los datos son muy inmaduros. Dado que no hubo una hipótesis de estudio separada para la Cohorte 3, solo se proporcionen estadísticas descriptivas. La población de pacientes incluida en la Cohorte 3 fue en general comparable a la Cohorte 1, la mediana de edad fue de 70 años y el 73% era caucásico. El 62% presentaba estadio M1 en el momento del diagnóstico. El 75% una puntuación Gleason  $\geq 8$  y el 77% un ECOG 0. La frecuencia de mutación en BRCA fue del 54,7%. Entre las diferencias destaca una menor proporción de pacientes con ECOG 1 (23%) y de pacientes con metástasis viscerales (14%). Los datos de eficacia en este corto periodo de seguimiento muestran que los resultados en las variables principal y secundarias de eficacia puedan ser comparables a los de la Cohorte 1. Sin embargo, hay que ser cautos dado el bajo número de eventos (35-45% de eventos en la SLPr y 20-25% en la SG). Por ello, es necesario actualizar la información publicada en este documento cuando se presenten nuevos datos.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La determinación del estado de alteración del gen HRR se basó en su mayor frecuencia en el cáncer de próstata y en la plausibilidad biológica de mostrar un mayor beneficio con la combinación de Niraparib y AAP, por lo que se considera adecuado.

El comparador AA se considera adecuado dado que actualmente, AA más prednisona es una de las terapias de tratamiento en el contexto clínico de los pacientes del estudio (como se ha explicado en el apartado introducción). Actualmente, se encuentra aprobado Olaparib (iPARP) en combinación con AA para pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada, si bien es cierto, en el momento del inicio del estudio, esto no era así. Además,

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPRcm y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han progresado, tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal, lo que no se ajusta a la situación clínica de estos pacientes.

En relación a las variables de eficacia utilizadas, se consideran adecuadas para estudios de nuevas terapias oncológicas, siendo el objetivo principal la SLPr y la SG variable secundaria.

Durante la realización del estudio el protocolo ha sufrido 6 enmiendas globales. De ellas, la enmienda 4 y 6 se consideran las más relevantes. Cabe destacar que con la enmienda 3 se detuvo el reclutamiento de sujetos con alteraciones de la ATM (debido a datos externos que sugerían un beneficio limitado en estos pacientes). Con la enmienda 4 del protocolo (fecha del 3 de julio de 2020) se modificó el plan de análisis estadístico y la población con mutaciones BRCA pasó a ser la población de eficacia primaria. Con la enmienda 6 (fecha del 30 de septiembre de 2021), se modificaron las pruebas de análisis para los criterios de valoración secundarios. Según el informe del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) las razones proporcionadas por el promotor para estas enmiendas se consideran adecuadas.

En relación con el número de desviaciones mayores del protocolo, éste fue bajo y equilibrado entre los brazos de tratamiento, por lo que es poco probable que estas desviaciones pudieran haber tenido un impacto en los resultados presentados.

En la cohorte 1, aunque el número total de eventos de SLPr fue mayor en el brazo control, se observa una diferencia notable en el número de muertes al principio del seguimiento, que podría desfavorecer el tratamiento experimental (16 muertes frente a 8 muertes en el brazo control). Sin embargo, tras examinar los motivos de las muertes ocurridas durante los seis primeros meses de tratamiento, no se encontró ningún patrón discernible. Los datos de SG no apoyan los resultados de la variable principal debiendo esperarse al análisis final del estudio de eficacia en el primer trimestre de 2024.

## Seguridad(3,7)

El perfil de seguridad de Niraparib y AA es conocido por los datos de numerosos estudios y datos de vida real (poscomercialización) de ambas sustancias administradas de manera independiente. Para el perfil de seguridad de la combinación de Niraparib/AA, se presentan a continuación los datos de todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio en la Cohorte 1. La cohorte 3 proporcionó datos de seguridad adicionales que permiten comparar el perfil de seguridad con la CDF.

De los 473 sujetos que recibieron terapia combinada con Niraparib y AA más prednisona: 212 de la cohorte 1 recibieron el tratamiento en monocomponentes y 95 sujetos de la cohorte 3 recibieron la CDF. A menos que se especifique lo contrario, todos los datos de seguridad mencionados en el informe de evaluación se refieren al corte de datos inicial 8 de octubre de 2021.

En la cohorte 1 de MAGNITUDE, en el segundo análisis de datos, la discontinuación del tratamiento de niraparib/placebo debido a efectos adversos (EA) se produjo en el 15,1% de los pacientes en el brazo experimental, mientras que fue de 5,7% en el brazo control. En la cohorte 3 la discontinuación del tratamiento se produjo en el 7,4% (n=7). En el grupo BRCA la frecuencia es del 12,4% (n=14) en el brazo experimental y 3,6% (n=4) en el brazo control(8).

La interrupción de la dosis de cualquier fármaco del estudio se produjo con mayor frecuencia en el grupo de Niraparib/AA en comparación con el grupo de placebo/AA (45,8% frente a 23,2%). Los acontecimientos adversos graves que condujeron a la reducción de dosis y a la interrupción de cualquier tratamiento del estudio fueron más frecuentes en el grupo experimental (27,4% frente a 9,5%; 45,8% frente a 23,2%, respectivamente), siendo la anemia la causa más frecuente de interrupción de dosis (49 pacientes; 23%) y de reducción de dosis (28 pacientes; 13%).

El total de pacientes que han presentado algún EA es del 99,5% (n=211) en el tratamiento experimental y 96,2% (n=203) en el brazo control, en la cohorte 1, en el segundo corte de datos(8). Sin embargo, el porcentaje de EA graves es de 35,8% (n=76) para el brazo experimental y 24,6% (n=52) en el brazo control de la cohorte 1. En la cohorte 3 el porcentaje de EA graves es del 30,5% (n=29) en el segundo corte de datos.

En la cohorte 1 en el segundo corte de datos (17 junio 2022), las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados que se produjeron en >10% en el brazo experimental fueron anemia (50,0%), hipertensión (33,0%), estreñimiento (33,0%), fatiga (29,7%), náuseas (24,5%), trombocitopenia (23,1%), disnea (17,9%), dolor de espalda (17,0%), disminución del apetito (15,6%), neutropenia (15,1%), artralgia (15,1%), vómitos (14,6%), hipopotasemia (13,7%), mareos (12,7%), insomnio (11,3%), hiperglucemia (11,8%) e infección urinaria (10,4%). Las reacciones adversas de grado 3-4 observadas con mayor frecuencia fueron anemia (30,2%), hipertensión (15,6%), trombocitopenia (7,5%), neutropenia (6,6%) y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (5,7%). En el brazo control, las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados que se produjeron en >10% fueron hipertensión (22,3%), dolor de espalda (22,3%), anemia (22,7%) fatiga (19%), estreñimiento (15,6%), náuseas (14,7%), caídas (13,7%), artralgias (10,9%), dolor óseo 11,4% hipocalcemia (10%) y astenia en (10%). Las reacciones adversas de grado 3-4 observadas con mayor frecuencia fueron hipertensión (12,3%), anemia (8,5%) y fatiga (5,2%). El porcentaje de EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 fue de 72% en el grupo experimental y de 49% en el grupo control(8). En la cohorte 3, el porcentaje de EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 fue del 48% (en este caso la evaluación de los acontecimientos adversos no era ciega y esto pudo influir en el menor porcentaje de EA.). La frecuencia de EA grado 3-4 en la población BRCA fue similar a las mencionadas anteriormente con la excepción de la hipertensión de grado 3 que se produjo con mayor frecuencia en el grupo control (15,2%) frente al grupo experimental (13,3%)(8).

En resumen, los EA pertenecientes al grupo "Trastornos gastrointestinales" fueron los que se notificaron con mayor frecuencia en el brazo experimental 62,7,0%, frente a un 47,4% en el brazo de control. Los porcentajes de pacientes que notificaron EA graves y EA grado 3-4 fueron considerablemente mayores en el brazo experimental en comparación con el brazo placebo. La diferencia entre los brazos fue de alrededor del 10% en el caso de los EA graves, y de alrededor del 20% en el caso de los EA grados 3-4, debido principalmente a una mayor frecuencia de anemia (30,2% frente a 8,5%). Las diferencias fueron especialmente marcadas en estreñimiento (33,0% en el tratamiento experimental frente a 15,6% en el brazo control), náuseas (24,5% frente a 14,7%) y vómitos (14,6% frente a 7,6%). Los EA pertenecientes a "Trastornos de la sangre y del sistema linfático" fueron los segundos EA notificados con mayor frecuencia en el brazo experimental, 60,4% frente al 31,3% en el brazo control. La anemia se produjo en el 50,0% de las pacientes del brazo experimental frente al 22,7% en el brazo control, y de igual manera ocurre para trombocitopenia 23,1% vs. 9,5%, neutropenia 15,1% vs. 7,1%, leucopenia 10,8% vs. 2,4% y linfopenia 10,4% vs. 1,9%. Otros acontecimientos adversos frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificados en el tratamiento experimental fueron hipertensión 33,0% vs. 22,3% y fatiga 29,7% vs. 19,0%.

El número de EA graves en la cohorte 1 fue de 76 en el grupo experimental (35,8%), siendo las más frecuentes: infecciones (11,3%; neumonías, COVID-19), anemia (5,7%), alteraciones cardíacas (4,7%) y problemas urinarios (4,2%). En el grupo control hubo 52 EA graves (24,6%), siendo los más frecuentes: infecciones respiratorias (6,6%) y alteraciones cardíacas (3,8%). En la cohorte 3, el bajo número de pacientes y el escaso periodo de seguimiento, modifican ligeramente las frecuencias, sin observarse grandes cambios.

En relación a las muertes emergentes al tratamiento (muerte ocurrida en los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco del estudio), en el segundo corte de datos, 29 sujetos (13,7%) en el grupo experimental y 23 (10,9%) en el grupo control en la Cohorte 1 habían fallecido. La causa más frecuente de fallecimiento fue la progresión de la enfermedad con 14 muertes en el grupo control y 10 en el grupo experimental, el resto, debidas a EA siendo más frecuentes en el grupo experimental: 9,4% vs. 4,3%. Además, se observa un mayor número de muertes por infecciones (6,1% vs. 0,9%) en el grupo experimental, debido principalmente a COVID-19. En el segundo corte de datos, se notificaron 6 muertes en

el grupo experimental, frente a ninguna en el brazo de control (4 de ellas debidas a COVID-19). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes BRCA mutados ni en la cohorte 3.

Cabe destacar que el EA más frecuente que provocó la muerte fue el COVID-19 (ninguno de estos pacientes tenía documentación que acreditase estar inmunizado frente a la COVID-19).

En relación a los eventos adversos de interés especial, fueron más frecuentes en el brazo experimental en comparación con brazo control, 80% vs. 58% (60% en la cohorte 3). Entre los menos frecuentes destacamos, los accidentes cerebrovasculares que se presentaron en 2,8% en el brazo experimental y 0,9% en el grupo control. El infarto agudo de miocardio se presentó en 1,9% en el grupo experimental y 3,8% en el brazo control. La presencia de arritmias fue elevada, 13% en el grupo experimental y 5,7% grupo control, siendo la arritmia más frecuente la taquicardia supraventricular y la taquicardia auricular, no se reportaron Torsade de Pointes. La leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico solo se observó en 1 caso en el grupo control de la cohorte 1 (no hubo casos en la cohorte 3).

Conociendo los datos de seguridad anteriormente expuestos, ciertas consideraciones deben ser tenidas en cuenta para valorar el perfil de seguridad correctamente. En el corte de datos del 8 de octubre de 2021, una mayor proporción de pacientes seguían en tratamiento en el brazo de Niraparib/AA en comparación con el brazo de placebo: 54,2% frente a 41,7%. La duración del tratamiento del estudio (mediana) fue ligeramente superior en el brazo de Niraparib/AA en comparación con el brazo control 13,8 meses frente a 12,1 meses El motivo más frecuente de interrupción del tratamiento en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad (34,0% en el grupo de Niraparib frente a 51,2% en el grupo de placebo). Esto sugiere que la adición de Niraparib tiene un impacto positivo en la disminución de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, cabe señalar que una proporción considerablemente mayor de pacientes en el brazo experimental interrumpieron el tratamiento debido a EA, en comparación con el brazo de placebo (9,0% frente a 3,8%), lo que implica que la adición de Niraparib aumenta significativamente la toxicidad de la combinación.

En cuanto a las características basales, en general, estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento, excepto por una proporción ligeramente mayor de pacientes  $\geq 75$  años (29,7% frente a 23,2%), ECOG 1 y con enfermedad visceral en el brazo de Niraparib/AA en comparación con el brazo de placebo, que puede estar en relación con una mayor frecuencia de EA.

En general, el perfil de seguridad de la combinación parece bastante coherente con el perfil de seguridad ya conocido de los monocomponentes. Cabe destacar que varias de las toxicidades bien conocidas de ambos agentes, aumentan de frecuencia, especialmente las toxicidades hematológicas y la hipertensión (frecuencias mencionadas anteriormente). Sin embargo, en general, parece que los EA graves grado 4 no son más frecuentes, y pueden gestionarse adecuadamente mediante modificaciones o interrupciones de las dosis. Además, se identificaron dos nuevas reacciones adversas para el tratamiento combinado vs control: linfopenia (9,0% vs. 1,9%) y embolia pulmonar (4,7% vs. 0,9%). La embolia pulmonar se ha notificado anteriormente con otros iPARP.

En la cohorte 3, que representa de manera más fiel la futura situación clínica de estos pacientes, las frecuencias de los distintos EA fueron similares o inferiores a los porcentajes notificados en el brazo de Niraparib/AA de la cohorte 1. Sin embargo, la exposición significativamente más corta al tratamiento en la Cohorte 3, el pequeño tamaño muestral y el posible sesgo del evaluador al ser un brazo del estudio abierto deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar estos datos. En la cohorte 3, la mediana de seguimiento fue de 5,5 meses, es por ello, que se actualizarán los datos de seguridad de la CDF en el primer trimestre 2024.

Entre las limitaciones de los datos de seguridad actuales, destacamos el número reducido de pacientes bajo tratamiento experimental, lo que restringe la posibilidad de detectar reacciones adversas menos frecuentes y el corto periodo de seguimiento de la cohorte 3, ya mencionado.



Finalmente, teniendo en cuenta la información disponible y los perfiles de seguridad establecidos de ambos fármacos en la práctica clínica habitual de manera independiente, se concluye que los datos de seguridad presentados, para la CDF de Niraparib/AA y para el tratamiento conjunto con los monocomponentes, se consideran aceptables.

## Valoración del beneficio clínico<sup>(9)</sup>

Según la escala ESMO el beneficio de Niraparib/AA en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CRPCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS), se categoriza dentro del grupo 2b (tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y mediana de SLPr con el tratamiento estándar >6 meses) (9). En esta situación, la magnitud del beneficio clínico es 3: HR 0,53 y ganancia de 5,7 meses respecto al control (para el grupo BRCA).

## Discusión

En este informe se discute el posicionamiento terapéutico de la combinación de Niraparib/AA más prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CRPCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada. Esta indicación se basa en los resultados del estudio pivotal MAGNITUDE fase III, aleatorizado (1:1), controlado con placebo y doble ciego. Dado que el análisis estratificado de la cohorte 1 demostró que el beneficio clínico solo está en pacientes BRCA mutados, los resultados en la población total HRR (cohorte 1) presentados en este informe no deben ser tenidos en cuenta a la hora de trasladar las conclusiones a la práctica clínica habitual, en dicha población HRR, la combinación no está indicada. Restringiéndose, por tanto, los resultados y conclusiones de este documento a los pacientes con mutación BRCA, los cuales serán los beneficiarios de este tratamiento. Los pacientes BRCA1/2 tienen peor pronóstico en comparación con la población general, es por ello, que la necesidad de nuevas opciones terapéuticas es aún mayor<sup>(10)</sup>. En el subgrupo BRCA, 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; p=0,001). La mediana de la SLPr fue de 19,5 meses en el grupo experimental y de 10,9 meses en el grupo control<sup>(8)</sup>.

La variable secundaria TPS también favoreció al brazo experimental HR: 0,544 (IC del 95%: 0,347-0,853; p nominal = 0,007). Sin embargo, en la SG no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo BRCA, (HR 0,881; IC 95%: 0,582-1,335; p nominal =0,55) en el primer corte de datos.

En la Cohorte 3, que incluía una proporción de mutaciones BRCA comparable a la Cohorte 1 (55% vs. 53%), las tasas de eventos para la SLPr y la SG a 1 año fueron comparables a las obtenidas para la Cohorte 1. En cuanto a la pertinencia de la formulación de la CDF, se ha demostrado adecuadamente la bioequivalencia de la dosis habitual (Niraparib 100 mg/AA 500 mg)<sup>(3)</sup>.

En relación al tratamiento del cáncer de próstata, actualmente, en cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) se emplea la combinación de dobles con terapia de deprivación androgénica (TDA) en combinación con inhibidores de la señalización del receptor androgénico (apalutamida, AA o enzalutamida) o tripletes con TDA en combinación con docetaxel más inhibidores de la señalización del receptor androgénico (AA o darolutamida). Los tratamientos en CRPCm van a depender de las terapias recibidas previamente en CPHSm, dado que en la gran mayoría de casos serán tratados con TDA + un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos (apalutamida, AA, enzalutamida o darolutamida) solo o en combinación con quimioterapia, esto genera cierta incertidumbre sobre la aplicación de la combinación de Niraparib + AA, puesto que esta población en el estudio MAGNITUDE solo consiste en un 3%, siendo la secuencia de agentes hormonales de nueva generación (AA seguido de enzalutamida o viceversa) es una estrategia subóptima<sup>(3)</sup>. Entre las opciones para estos pacientes, se incluirían quimioterapia con docetaxel (en aquellos que no lo hayan recibido previamente) o con cabazitaxel, tratamiento con radiofármacos como el Radio-223

(para pacientes sin afectación visceral ni ganglionar  $\geq 3$  cm) o 177Lu-PSMA-617 (en pacientes que expresen PSMA en un PET-PSMA), y de forma más reciente se han aprobado inhibidores de PARP (olaparib) en pacientes portadores de mutaciones (tanto en línea somática como germinal) en BRCA1/2.

Recientemente, se ha aprobado por la Comisión Europea también la combinación Olaparib + AA en pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no esté clínicamente indicada y ha recibido opinión positiva por el CHMP la combinación de talazoparib con enzalutamida en primera línea de pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada (la evaluación de esta opción terapéutica, será objeto de otro IPT)(11). La indicación de la combinación de niraparib + AA 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. Actualmente, no está clara cuál es la mejor combinación de todas las opciones terapéuticas. En la práctica clínica habitual las decisiones sobre la secuencia se toman en función de la distribución, la extensión y el ritmo de la enfermedad, las comorbilidades, los tratamientos previos y las preferencias del paciente. Además, no hay evidencia sobre resultados de iPARP en pacientes previamente tratados con estos fármacos. En esta toma de decisión, los siguientes resultados deben tenerse en cuenta en la práctica clínica.

### **Comparación con olaparib + AA(12)**

Los resultados para evaluar esta combinación proceden del estudio PROpel, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de Olaparib + AA frente AA+ placebo. En este estudio no se seleccionaron los pacientes en función de la presencia o ausencia de mutaciones HRR, a diferencia de lo realizado en el estudio MAGNITUDE de Niraparib + AA. Los pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con Olaparib comprimidos a dosis 300 mg dos veces al día en combinación con 1000 mg de AA una vez al día y prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día, o tratamiento con AA, prednisona o prednisolona y placebo. 796 pacientes fueron incluidos, de los cuales 399 pacientes fueron aleatorizados al brazo experimental. La variable principal fue SLPr, donde se observó un HR de 0,61 (IC 95% 0,49-0,74;  $p < 0,0001$ ). La mediana de la SLPr fue de 27,6 meses en el grupo experimental y de 16,4 meses en el grupo control. El análisis de subgrupos mostró que el beneficio fue máximo en el grupo BRCA mutado HR 0,23 (IC 95% 0,12-0,43) (13).

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. La variable principal de eficacia, SLPr, ha demostrado 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.

En cuanto a la SG, la variable secundaria principal del estudio, en la última fecha de corte de datos, con una madurez de datos del 48%, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, con un HR de 0,81 (IC 95% 0,67-1,00;  $p = 0,054$  con una mediana de seguimiento de 42,1 meses en el grupo experimental y 34,7 meses en el grupo control. Otra variable secundaria fue SLPR2, con una madurez de datos del 20,6%, se observaron diferencias significativas a favor de Olaparib + AA, con un HR de 0,69 (IC 95% 0,51-0,94;  $p = 0,018$ ). 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;  $p$  nominal = 0,55), 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;  $p$  nominal = 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%. Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron: anemia (15,1%), embolismo pulmonar (6,5%), hipertensión (3,5%). Los efectos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron: anemia (45,5%), náuseas (28,1%), fatiga (27,9%), estreñimiento (17,3%), diarrea (17,3%) y dolor de espalda (17,1%). Los eventos adversos considerados graves fueron 33,9%. Las infecciones fueron el evento adverso grave más frecuente 13,1%.

En relación a la seguridad de MAGNITUDE (Niraparib + AA) la tasa de eventos adversos grado 3 o superior fue del 67%. Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuencia fueron: anemia (30,2%), hipertensión (15,6%), trombocitopenia (7,5%). las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados anemia (50,0%), hipertensión (33,0%), estreñimiento (33,0%), fatiga (29,7%), náuseas (24,5%), trombocitopenia (23,1%), disnea (17,9%), dolor de espalda (17,0%). Los eventos adversos considerados graves fueron 35,8%. Las infecciones fueron el evento adverso grave más frecuente 11,3%.

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, por lo que los datos sobre esta población deben ser tomados con cautela. Por el momento, no hay comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre olaparib-AA y niraparib-AA en pacientes con CPRCm.

### **Comparación con enzalutamida<sup>(14)</sup>**

La eficacia y seguridad de enzalutamida en primera línea de CPRCm se evaluó en el ensayo clínico PREVAIL. En este estudio se aleatorizaron 1.717 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia citotóxica ni AA a recibir 160 mg de enzalutamida vs placebo una vez al día. Las variables co-primarios fueron la SLPr y la SG.

En el estudio 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).

En relación a seguridad para enzalutamida frente a placebo, se encontró una proporción de eventos adversos graves de 43% y 37%, respectivamente. Los acontecimientos adversos más comunes que se produjeron en los pacientes que recibieron enzalutamida fueron fatiga (36%), dolor de espalda (27%), estreñimiento (22%) y artralgia (20%). El evento adverso de grado 3 o superior más frecuente fue la hipertensión, con una proporción de 7% en el brazo de enzalutamida.

En resumen, teniendo en cuenta el estadio clínico objeto de la indicación de este informe, CPRCm, y según los datos más recientes: en el tratamiento de CPRCm en pacientes pretratados en monoterapia con terapia anti-androgénica, AA (ensayo COU-AA-302) y enzalutamida (ensayo PREVAIL) han mostrado un beneficio significativo en la supervivencia y se consideran opciones estándar en la terapia inicial. Recientemente, se ha aprobado también la combinación Olaparib + AA (estudio PROpel) en pacientes con CPRCm en los que la quimioterapia no esté clínicamente indicada. Además, la elección del tratamiento de primera línea para el CPRCm se complica por la introducción de opciones de tratamiento en los estadios más tempranos como cáncer de próstata hormonosensible y el CPRC no metastásico<sup>(15)</sup>. Entre los inhibidores del receptor de andrógenos en el tratamiento de primera línea, no puede hacerse ninguna recomendación. Las comparaciones indirectas de ensayos de fase 3 no han informado de diferencias estadísticamente significativas en la SG entre AA y Enzalutamida antes o después de la quimioterapia para el CPRCm. Finalmente, dado que no hay evidencia de uso de iPARP en pacientes previamente tratados con estos fármacos, la utilización de niraparib en una primera línea de enfermedad metastásica resistente a la castración puede limitar el uso de estos fármacos en líneas posteriores. No existe suficiente evidencia para avalar el uso secuencial de los iPARP en diferentes líneas de tratamiento en cáncer de próstata.

En conclusión, la combinación Niraparib/AA ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en SLPr comparado con AA en monoterapia, en pacientes con CPRCm con mutación en BRCA. Los datos de SG no muestran actualmente beneficios estadísticamente significativos pero dada la inmadurez de los resultados, se recomienda esperar a la actualización de los datos de eficacia.

## Conclusión

La combinación niraparib con abiraterona más 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, ha mostrado beneficios estadísticamente significativos en SLPr frente a placebo/AA (HR 0,55; IC 95%: 0,39-0,78; p nominal < 0,001). La mediana de la SLPr fue de 19,5 meses en el grupo experimental y de 10,9 meses en el grupo control. Los datos de SG, variable secundaria principal del estudio, son aún inmaduros y no se observaron diferencias estadísticamente significativas, (HR 0,88; IC 95%: 0,58-1,34; p nominal =0,55). No se observó mejoría en la calidad de vida.

Con respecto al perfil de seguridad, la adición de niraparib a abiraterona se traduce en un peor perfil de tolerabilidad. El tipo de EA de la combinación es similar al tipo de EA de los monocomponentes administrados de manera independiente, destacando una mayor frecuencia de EA, EA grado 3-4 y EA graves (varias de las toxicidades de ambos agentes, aumentan su frecuencia, especialmente las toxicidades hematológicas (como la anemia) y la hipertensión). Sin embargo, en general, parece que los EA graves grado 4 no son más frecuentes, y pueden gestionarse adecuadamente mediante modificaciones o interrupciones de las dosis. Además, se identificaron dos nuevas reacciones adversas para el tratamiento combinado vs control: linfopenia y embolia pulmonar. En general, la adición de niraparib a abiraterona/prednisona se asocia con un empeoramiento del perfil de toxicidad, aunque se considera aceptable y manejable.

El tratamiento en CPRCm va a depender de las terapias recibidas previamente en CPHSm. Las opciones de tratamiento actualmente disponibles para el tratamiento de pacientes con CPRCm con o sin mutaciones BRCA1/2 son abiraterona, enzalutamida y la combinación olaparib con abiraterona.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad presentados en este informe, la adición de Niraparib a abiraterona más 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, es una opción terapéutica a considerar frente al tratamiento con abiraterona, al haber mostrado superioridad en SLPr a expensas de una mayor toxicidad. En ausencia de comparaciones directas con el resto de opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes (enzalutamida y olaparib con abiraterona) y con las limitaciones de las comparaciones indirectas, no es posible establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica frente a ellos.

## 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 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 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 otras alternativas similares.

Nombre	Niraparib + Abiraterona	Olaparib + Abiraterona	Abiraterona	Enzalutamida
<b>Presentación</b>	Comprimidos de 100mg/500mg de Niraparib + Abiraterona	Comprimidos 100 mg y 150 mg	Comprimidos 500 mg	Comprimidos 40 mg
<b>Posología</b>	Niraparib/Abiraterona: 200 mg/1 000 mg (dos 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: 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 comprimidos de 40 mg) en una sola dosis diaria.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	CRPCm con mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somática), en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada(7)	CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico(16)	CPRCm en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada(17)	CPRCm en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada(18)
<b>Efectos adversos</b>	Anemia, hipertensión, estreñimiento, fatiga, náuseas y trombocitopenia	Anemia, náuseas, fatiga, estreñimiento y diarrea.	anemia, fatiga, dolor de espalda, artralgias, hipertensión	Fatiga, dolor de espalda, estreñimiento, hipertensión y artralgia
<b>Utilización de recursos</b>	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica	Oral, atención farmacéutica
<b>Conveniencia</b>	Vía de administración oral	Vía de administración oral	Vía de administración oral	Vía de administración oral
<b>Otras características diferenciales</b>	iPARP + Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	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

**Tabla A2.** Resultados del grupo BRCA mutado del COHORTE 1.

	Niraparib + abiraterona N=113	Placebo + abiraterona N=112		p
<b>Resultado principal</b>				
<b>SLPr (según BIRC); madurez de datos: primero corte de datos (mediana seguimiento 18,6 meses)</b>				
Eventos	45 (39,8%)	64 (57,1%)	<b>HR (IC95%):</b> 0,533 (IC 95%: 0,361-0,789)	0,001
Medianas	16,56 (13,86, NC)	10,87 (8,31, 13,80)	<b>Diferencia de medianas:</b> 5,69 meses	
<b>Resultado principal</b>				
<b>SLPr (según BIRC); madurez de datos: segundo corte de datos (mediana seguimiento 24,8 meses)</b>				
Eventos	-	-	<b>HR (IC95%):</b> 0,55 (IC 95%: 0,39-0,78)	<0,001*
Medianas	19,5	10,9	<b>Diferencia de medianas:</b> 8,6 meses	
<b>Resultado secundario principal</b>				
<b>SG; madurez de datos: segundo corte de datos</b>				
Eventos	43 (38,1%)	49 (43,8%)	<b>HR (IC95%):</b> 0,881 (0,582; 1,335)	0,5505*
Medianas (meses)	29,27 (27,7; NC)	28,55 (23,82; 32,95)	-	
<b>SLP2; madurez de datos: segundo corte de datos</b>				
Eventos	47 (41,6%)	54 (48,2%)	<b>HR (IC95%):</b> 0,785 (0,528; 1,166)	0,2293
Medianas	28,71 (26,28, NC)	23,95 (18,43; 30,16)	-	
<b>Tiempo hasta progresión sintomática; madurez de datos: segundo corte de datos</b>				
Eventos	31 (27,4%)	51 (45,5%)	<b>HR (IC95%):</b> 0,544 (0,347; 0,853)	0,0071*
Medianas	23,56 (17,91; 30,62)	NC (NC; NC)	-	
* p nominal				

**Figura A1.** Kaplan-Meier Plot of PFS; Cohort 1 BRCAm.

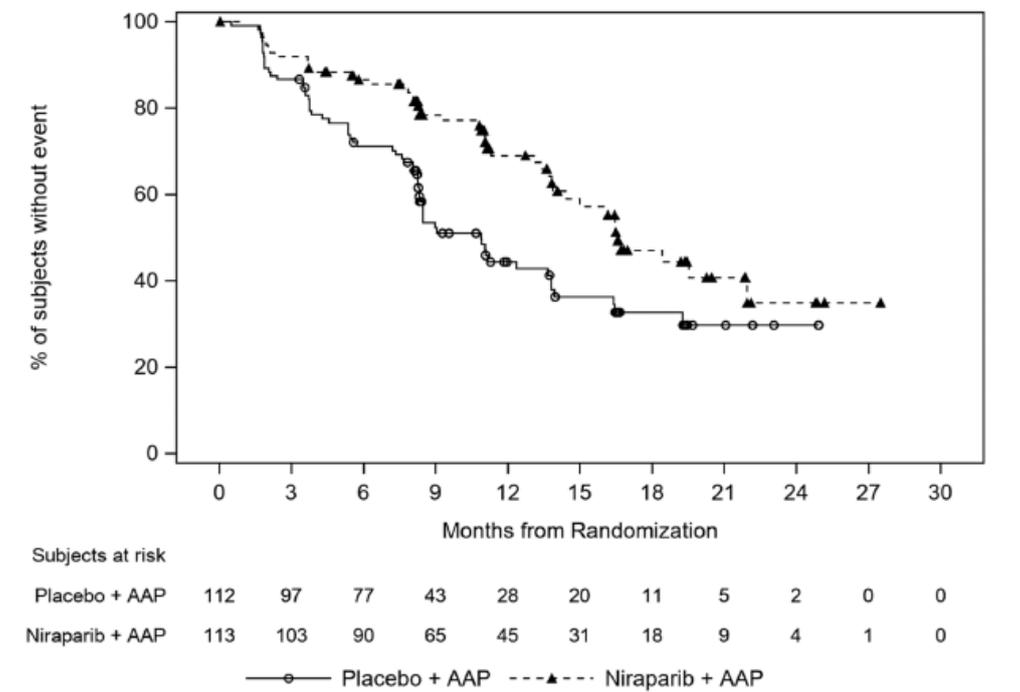


Figure A2. Kaplan-Meier plot os PFS; Cohot 1 All HRR.

**Figure 20. Kaplan-Meier Plot of Radiographic Progression-Free Survival by Central Review; Cohort 1 All HRR Randomized Analysis Set (Study 64091742PCR3001)**

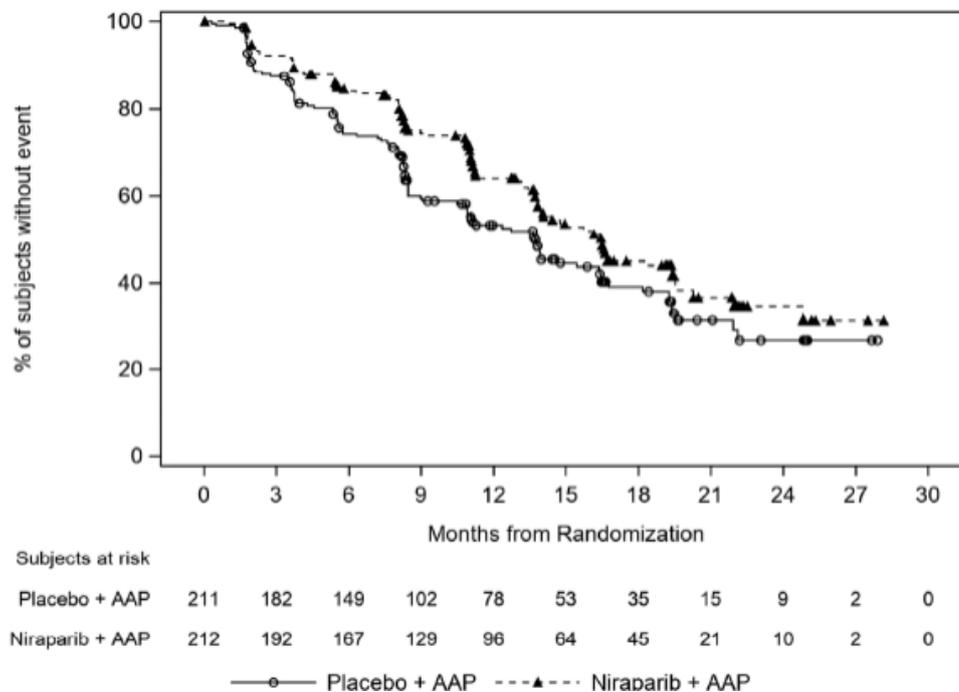
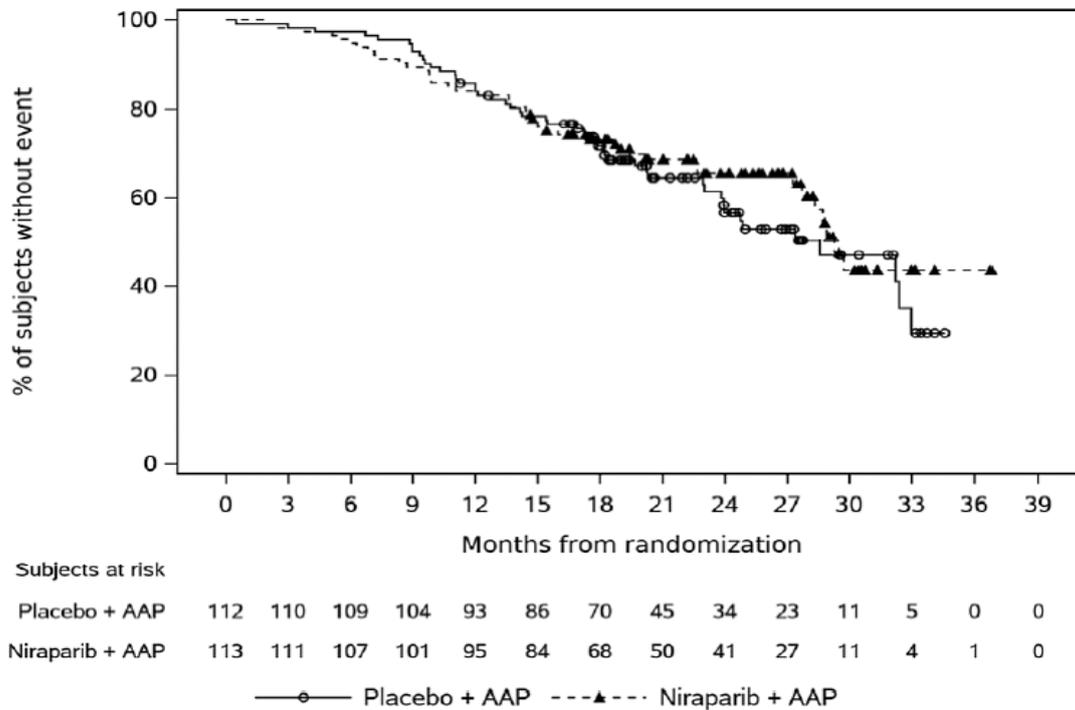


Figure A3. Kaplan-Meier Plot of OS; Cohort 1 BRCAm.



## Referencia

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* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 20]. Available from: [https://seom.org/imagenes/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/imagenes/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report de Akeega® (niraparib / abiraterone acetate ) [Internet]. [cited 2023 Jul 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. 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 Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021 May;23(5):969–79.
5. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 20;34(12):1402–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579>
6. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(9):1119–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
7. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_en.pdf)
8. 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;34(9):772–82.
9. ESMO. No Title [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-395-1>
10. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Feb 20;37(6):490–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625039>
11. 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*. 2023;402(10398):291–303.
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Lynparza® (Olaparib) [Internet]. Vol. 31. 2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
13. Oya M, Shore N, Loredó E, Procopio G, Menezes J De, Girotto G, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2022;1(9):1–16.
14. 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 Jul;371(5):424–33.
15. Cattrini C, España R, Mennitto A, Bersanelli M, Castro E, Olmos D, et al. Optimal Sequencing and Predictive Biomarkers in Patients with Advanced Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep;13(18).
16. Ficha técnica olaparib [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=114959002>
17. Ficha técnica acetato de abiraterona [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/86024/FT\\_86024.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/86024/FT_86024.pdf)
18. Ficha técnica enzalutamida [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113846002/FT\\_113846002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113846002/FT_113846002.html)

