

1. TÍTULO

Informe de evaluación de niraparib en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico con mutaciones en los genes *BRCA1/2* (germinales y/o somáticas).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de akeega® (comprimidos de acción dual de la combinación de niraparib y acetato de abiraterona) junto con prednisona/prednisolona más tratamiento de privación de andrógenos (TDA) para pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) con mutaciones en los genes *BRCA1/2* (germinales y/o somáticas).

En CPHSm la dosis recomendada de niraparib es de 200 mg una vez al día en combinación con acetato de abiraterona 1.000 mg una vez al día, junto con prednisona/prednisolona 5 mg una vez al día. Los comprimidos de akeega® contienen 100 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona, por lo que la dosis recomendada de akeega® es de 2 comprimidos juntos una vez al día en combinación con prednisona/prednisolona 5 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Existe otra formulación para permitir manejo de toxicidades que contiene 50 mg de niraparib y 500 mg de acetato de abiraterona. En pacientes no sometidos a castración quirúrgica, se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) durante el tratamiento.

La indicación exige la determinación previa de alteraciones en los genes *BRCA1/2*, bien sea a nivel germinal y/o somático.

Akeega® en esta indicación recibió la opinión positiva del CHMP de la EMA el 29 de enero de 2026, y la Comisión Europea autorizó la extensión de indicación el 5 de marzo de 2026 para CPHSm *BRCA1/2* mutado.

De acuerdo con la escala ESMO-MCBS v2.0, la magnitud del beneficio clínico clasifica el tratamiento con akeega® en su indicación para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico con mutaciones en *BRCA1/2* (germinales y/o somáticas) como grado 2 en el momento de realizar el presente informe, donde los datos de supervivencia global son aún inmaduros. Esta puntuación refleja las exigencias

metodológicas de la escala, pero no la ausencia de beneficio clínico en población BRCA de mal pronóstico.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Abril 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones, con una incidencia estimada en España de 34.833 nuevos casos en el año 2026, situándose entre los tumores con mayor incidencia en nuestro país. Supone la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones en España, por detrás del cáncer de pulmón, con más de 5.900 muertes registradas en 2024¹.

Aunque la mayoría de los casos (~80%) se diagnostican en estadios localizados, una proporción de pacientes debutan con enfermedad metastásica o desarrollan recurrencia metastásica tras tratamiento local radical^{2,3}, lo que define el escenario del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).

La estratificación pronóstica clásica del CPHSm se ha basado en el volumen tumoral (definido por los criterios CHAARTED⁴) y el momento de presentación de la enfermedad metastásica (sincrónica o de novo vs metacrónica o recurrente)⁵. Sin embargo, el CPHSm es una enfermedad molecularmente heterogénea, y los factores clínicos por sí solos no capturan adecuadamente el riesgo individual de progresión ni la probabilidad de respuesta a los tratamientos disponibles.

Las alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR) están presentes en aproximadamente el 28% de los pacientes con CPHSm⁶. Las mutaciones en *BRCA2* son las más frecuentes (~12% de los pacientes) y se asocian a un fenotipo biológico más agresivo, con menor tiempo hasta resistencia a la castración y peor supervivencia global con los tratamientos estándar. El estudio observacional CAPTURE⁶ que evaluó 556 pacientes con CPHSm, confirma que los portadores de mutaciones en *BRCA* presentan una mediana de supervivencia global de 26,2 frente a 55,1 meses en no portadores (HR 2,7; IC95% 2,0-3,6; $p < 0,001$), con un impacto que es independiente del volumen tumoral y sin respuesta diferencial a los dobles de tratamiento estándar (ARPi o docetaxel).

Las alteraciones en genes HRR, en particular *BRCA1/BRCA2*, son un factor predictivo de respuesta a los inhibidores de PARP (iPARP) por el mecanismo de letalidad sintética⁷. Su eficacia en el escenario de CPRCm está bien establecida⁸⁻¹⁴ con varios iPARP aprobados en esa indicación. La hipótesis de emplearlos más temprano, en la fase hormonosensible, responde a la lógica de no diferir el beneficio en una población que ya tiene un pronóstico desfavorable de por sí, como son los pacientes con mutaciones en *BRCA*.

Existen datos a nivel preclínico que sugieren una sinergia entre la inhibición del receptor de andrógenos (RA) y la inhibición de PARP, de tal manera que la inhibición de la señalización del receptor de andrógenos puede reducir la expresión de genes HRR^{15,16} (induciendo un fenotipo HRR deficiente) y que PARP1, a su vez, está relacionado con la transcripción

deficiente del receptor de andrógenos (la inhibición de PARP1 disminuye la señalización del RA)¹⁷.

Niraparib es un inhibidor selectivo de las enzimas PARP1 y PARP2 (cuya función está implicada en la reparación del ADN), ya aprobado en combinación con AAP para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm con alteraciones en *BRCA1/2* cuando la quimioterapia no está clínicamente indicada¹⁴. Sobre esta base, el ensayo fase 3 AMPLITUDE evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación en el contexto del CPHSm.

5. EFICACIA

La eficacia de niraparib en CPHSm se ha evaluado en el ensayo clínico AMPLITUDE¹⁸, un estudio fase 3, internacional (32 países, 204 centros), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir:

- Brazo experimental: niraparib 200 mg + acetato de abiraterona 1.000 mg (akeega® – comprimido de acción dual) + prednisona 5 mg/día + TDA, administrados de forma continua en ciclos de 28 días.
- Brazo control: placebo + acetato de abiraterona + prednisona 5 mg/día + TDA.

Se incluyeron pacientes varones con CPHSm, ECOG 0-2, y al menos una alteración patogénica o probablemente patogénica en alguno de los siguientes genes relacionados con la recombinación homóloga (HRR) definidos por protocolo: *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*. La determinación se realizó mediante NGS centralizada en tejido tumoral, plasma o a nivel germinal, o mediante test local preaprobado. Se permitió que los pacientes recibieran TDA dentro de los 6 meses previos a la aleatorización, docetaxel ≤6 ciclos finalizados dentro de los 3 meses previos a la aleatorización, y tratamiento con AAP ≤45 días previos a la aleatorización.

Se estratificó a los pacientes por el tipo de alteración en los genes HRR (*BRCA1/2* vs *CDK12* vs otros), uso previo de docetaxel (sí/no) y volumen tumoral (alto/bajo según los criterios CHAARTED). El crossover no estaba planificado dentro del protocolo; tras discontinuación del tratamiento, los pacientes podían recibir cualquier terapia a criterio del investigador.

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) evaluada por el investigador. El análisis siguió una jerarquía preespecificada: primero en el subgrupo *BRCA1/2*, después en el subgrupo HRR-efector (*BRCA1/2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*) y finalmente en la población ITT-HRR completa. Los objetivos secundarios clave fueron el tiempo hasta la progresión sintomática (TTPS) y la supervivencia global (SG).

Se aleatorizaron un total de 696 pacientes (348 por brazo) entre diciembre de 2020 y julio de 2023. Las características basales estaban bien balanceadas entre ambos grupos. La mediana de edad fue de 68 años, el 78% presentaba enfermedad de alto volumen, el 56% tenía alteraciones en *BRCA1/2*, el 16% había recibido docetaxel previo, y el 87% presentaba enfermedad metastásica de novo al diagnóstico.

En el análisis primario, tras una mediana de seguimiento de 30,8 meses, el tratamiento con niraparib + AAP + TDA demostró un beneficio estadísticamente significativo frente a placebo + AAP + TDA en la SLPr en todos los niveles jerárquicos preespecificados. En el subgrupo BRCA, la mediana de SLPr no fue alcanzada en el brazo de niraparib frente a 26 meses en el brazo control (HR 0,52; IC95% 0,37-0,72; $p < 0,0001$) (figura 1); en el subgrupo HRR-efector la mediana tampoco fue alcanzada en el brazo de niraparib frente a 27,6 meses en el brazo de AAP (HR 0,57; IC95% 0,42-0,77; $p = 0,0003$). La HR para el subgrupo ITT-HRR completo fue de 0,63 (IC95% 0,49-0,80; $p = 0,0001$) (figura 2).

	Niraparib + AAP SLPr	Placebo + AAP SLPr	HR (IC95%); p valor
BRCA1/2	Mediana no alcanzada	26,0 meses	0,52 (0,37-0,72); $p < 0,0001$
HRR-efector	Mediana no alcanzada	24,7 meses	0,57 (0,42-0,77); $p = 0,0002$
ITT-HRR	Mediana no alcanzada	29,5 meses	0,63 (0,49-0,80); $p = 0,0001$
HRR no-BRCA*	--	--	0,81 (0,56-1,18)

*Análisis exploratorio no preespecificado.

En el análisis de subgrupos preespecificado de la población ITT, el beneficio de SLPr fue consistente en la mayoría de los subgrupos analizados, incluyendo alto y bajo volumen tumoral, presencia o ausencia de metástasis viscerales, uso previo de docetaxel y región geográfica. Estos análisis deben interpretarse con cautela, entre otras razones por tamaños muestrales limitados especialmente en bajo volumen, docetaxel previo y alteraciones individuales más allá de *BRCA2*.

La magnitud del beneficio fue numéricamente mayor en la subpoblación *BRCA1/2*. En un análisis exploratorio no preespecificado, en los pacientes con alteraciones HRR no-*BRCA1/2* (*BRIP1*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*, *CDK12*, *CHEK2* y *FANCA*), el HR para la SLPr fue de 0,81 (IC95% 0,56-1,18). Estos datos son coherentes con otros estudios de inhibidores de PARP en la enfermedad resistente a castración metastásica.

También se observó beneficio significativo en el tiempo hasta la progresión sintomática en el brazo de niraparib en comparación con abiraterona en todos los niveles jerárquicos (subgrupo BRCA; HR 0,44; IC95% 0,29-0,68; $p = 0,0001$).

Los datos de SG son aún inmaduros. En el primer análisis intermedio (IA1, 193 eventos de 389 requeridos para el análisis final) el HR fue de 0,75 (IC95% 0,51-1,11; $p = 0,15$) en la población BRCA, con tendencia favorable sin alcanzar significación estadística.

La segunda supervivencia libre de progresión (SLP2) fue significativamente superior en el brazo de niraparib (mediana no alcanzada vs 44 meses, HR 0,66; IC95% 0,51-0,86; $p = 0,002$), lo que indica que el beneficio obtenido en primera línea no compromete la eficacia de tratamientos posteriores.

La calidad de vida medida mediante el cuestionario FACT-P demostró un deterioro inicial en los primeros ciclos con niraparib, recuperándose a partir del ciclo 5, sin diferencias significativas respecto al grupo control a partir de este punto.

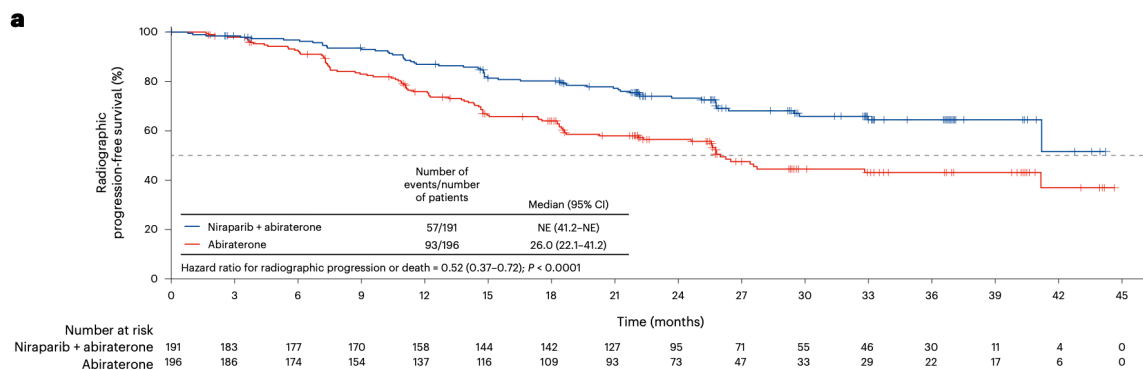


Figura 1: Supervivencia libre de progresión radiológica en el subgrupo BRCA

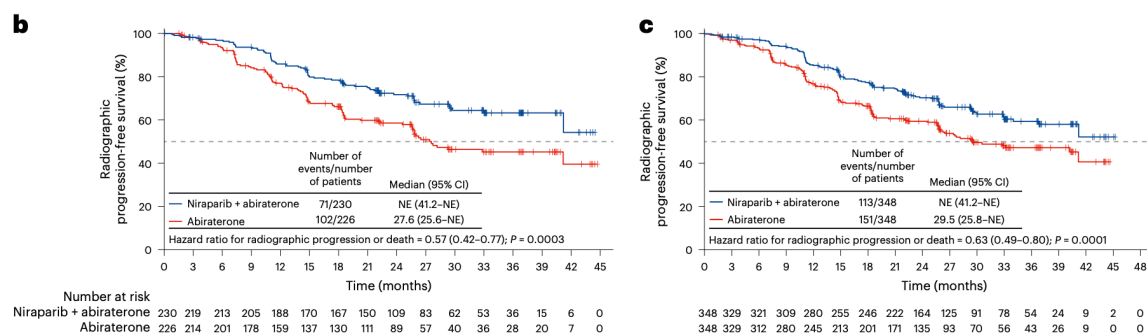


Figura 2: Supervivencia libre de progresión radiológica en b) subgrupo HRR-efector y c) en la población por intención de tratar (ITT).

6. SEGURIDAD

El análisis de seguridad del estudio AMPLITUDE¹⁸ incluyó todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado (347 en el brazo de niraparib + AAP y 348 en el de placebo + AAP).

El perfil de seguridad es consistente con el ya conocido para niraparib y abiraterona en el contexto de CPRCm¹⁴. Los eventos adversos (EA) grado ≥ 3 ocurrieron en el 75,2% de los pacientes en el brazo de niraparib y en el 58,9% de los pacientes en el brazo de abiraterona. Los eventos adversos más frecuentes y relevantes con niraparib fueron la anemia (51,6%; grado ≥ 3 en 29,1%) y la hipertensión (43,8%; grado ≥ 3 en 26,5%). En el grupo de niraparib el 25,1% de los pacientes precisaron soporte transfusional en al menos una ocasión (mediana de transfusiones de 2), frente al 3,7% en el grupo de abiraterona. Este dato es especialmente importante para la práctica clínica y el seguimiento de estos pacientes.

Las reducciones de dosis ocurrieron en el 21,9% de los pacientes con niraparib frente al 6,9% con placebo.

Los EAs con desenlace mortal ocurrieron en 14 pacientes (4%) en el brazo de niraparib y en 7 (2%) en el brazo control. Se identificó un caso de síndrome mielodisplásico en el brazo de niraparib, en un paciente con mutación germinal en *CHEK2*.

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Niraparib + AAP (N=347) n (%)	Placebo + AAP (N=348) n (%)
Cualquier evento adverso	346 (99,7)	341 (98,0)
Eventos adversos grado ≥ 3	261 (75,2)	205 (58,9)
Eventos adversos serios	136 (39,2)	96 (27,6)
Discontinuación de tratamiento por EA	51 (14,7)	36 (10,3)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Niraparib en combinación con AAP y TDA es la primera estrategia que incorpora un inhibidor de PARP en el contexto de cáncer de próstata hormonosensible metastásico, y la primera aprobada específicamente para pacientes con alteraciones en *BRCA1/2* (germinales y/o somáticas). El estudio AMPLITUDE representa, por tanto, un cambio conceptual al trasladar el beneficio previamente demostrado de los iPARP en enfermedad resistente a castración a una fase más precoz de la enfermedad.

Desde el punto de vista de eficacia, el ensayo demuestra un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión radiológica, tanto en población global

HRR como en la subpoblación BRCA, siendo este último el grupo con mayor magnitud de beneficio (HR 0,52).

La escala ESMO-MCBS v2.0 asigna al estudio AMPLITUDE una puntuación grado 2 en el contexto no curativo, basada en el beneficio en SLPr en la subpoblación *BRCA1/2* (HR 0,52; IC95% 0,37-0,72). A esta puntuación se le aplican dos penalizaciones: la ausencia de calidad como endpoint primario y la mayor incidencia de toxicidad grado ≥ 3 en el brazo experimental. Adicionalmente, los datos de supervivencia global son inmaduros, lo que impide una valoración definitiva del impacto clínico.

El contexto de necesidad médica no cubierta queda respaldado por los datos del estudio CAPTURE⁶, ya que los pacientes con CPHSm y mutaciones en *BRCA1/2* presentan una supervivencia global significativamente inferior a los no portadores (26,2 vs 55,1 meses; HR 2,7), con un impacto independiente del volumen tumoral y sin beneficio diferencial con los tratamientos estándar (ARPi o docetaxel). Estos datos identifican un subgrupo biológicamente agresivo en el que las estrategias convencionales son insuficientes y refuerzan la necesidad de un tratamiento dirigido de forma precoz.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio AMPLITUDE¹⁸ es el primer ensayo fase 3 que demuestra beneficio con una combinación de ARPi + iPARP en el contexto de CPHSm, específicamente en pacientes portadores de mutaciones *BRCA1/2*. En esta población, la combinación de niraparib + AAP + TDA se posiciona como la primera opción de tratamiento dirigida aprobada por la EMA para esta indicación.

Su posicionamiento debe interpretarse en el contexto de un escenario terapéutico complejo, donde coexisten dobles con ARPi y tripletes con docetaxel¹⁹ sin comparaciones directas entre estas estrategias. La ausencia de comparación directa de niraparib + AAP con la intensificación mediante triplete limita la capacidad de establecer su superioridad. Sin embargo, los datos del estudio CAPTURE⁶ han demostrado que los pacientes con alteraciones en *BRCA1/2* presentan un peor pronóstico independientemente del tratamiento recibido, sin beneficio diferencial con las estrategias estándar (doble de ARPi o doble de docetaxel). Este hecho refuerza el racional de priorizar estrategias dirigidas con inhibidores de PARP en fases precoces de la enfermedad, siempre en el contexto de una adecuada selección molecular.

Una cuestión central para la implementación de esta combinación es la integración del testing genómico en la práctica clínica. Las guías ESMO 2026¹⁹ y ASCO 2025²⁰ recomiendan el testing germinal y somático en todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico en el momento del diagnóstico, dada su relevancia tanto pronóstica como predictiva. La identificación precoz de alteraciones en *BRCA1/2* es esencial para garantizar el acceso a estas terapias en fases más tempranas de la enfermedad. En España, la incorporación del testing molecular en estos pacientes es un paso necesario para garantizar la equidad en el acceso; en este sentido, la determinación de alteraciones en *BRCA1/2* en cáncer de próstata ha sido incorporada y se considera como imprescindible por el Ministerio de Sanidad en su Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas.

El estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, la indicación se restringe a pacientes con mutaciones en *BRCA1/2*, quedando fuera otros subgrupos HRR. En segundo lugar, los datos de supervivencia global son aún inmaduros, y el uso de iPARP en líneas posteriores en el brazo control (~33%) puede atenuar las diferencias en este endpoint. En tercer lugar, la toxicidad asociada al tratamiento debe ser tomada en cuenta, con una mayor incidencia de eventos adversos hematológicos, especialmente anemia, que requiere en un porcentaje relevante de pacientes medidas de soporte como transfusiones, lo que obliga a una monitorización estrecha.

Por otra parte, el diseño del estudio no permite determinar si la administración de un iPARP en la fase hormonossensible aporta un beneficio superior frente a reservarlo para líneas posteriores. Esta pregunta tiene especial relevancia en pacientes con alteraciones en *BRCA1/2*: su peor pronóstico puede acortar la ventana disponible para recibir tratamientos activos, y diferir el iPARP implica el riesgo de que una parte de los pacientes no llegue a recibirlo en fases más avanzadas de la enfermedad.

Asimismo, deben tenerse en cuenta que, en la práctica clínica habitual, la mayoría de pacientes con cáncer de próstata avanzado habrán estado expuestos a inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos (ARPi) en el contexto de CPHSm. Esto implica que, cuando los pacientes alcanzan la fase de resistencia a castración metastásica, la gran mayoría presenta progresión a ARPi, situación en la que la eficacia de combinaciones que incluyen un ARPi + iPARP es incierta y escasamente representada en los ensayos clínicos pivotaes en CPRCm¹²⁻¹⁴. En este sentido, posponer la introducción de un iPARP podría no solo limitar el acceso a esta estrategia en determinados pacientes, sino también condicionar una menor eficacia potencial de las combinaciones basadas en ARPi en un contexto de resistencia previa, si bien esta hipótesis no ha sido evaluada de forma prospectiva. A esto se añade que, en España, el uso de iPARP en monoterapia no están financiados en CPRCm, lo que limitaría adicionalmente el acceso a estos fármacos en líneas posteriores para aquellos pacientes que no los reciban en fases más tempranas.

Los datos del estudio AMPLITUDE demuestran que la incorporación de niraparib a AAP + TDA mejora de forma significativa la SLPr y retrasa el tiempo hasta la progresión sintomática en pacientes con CPHSm portadores de alteraciones en *BRCA1/2*, con una toxicidad manejable, pero no despreciable. Estos resultados, junto con los datos del CAPTURE que confirman el mal pronóstico de este subgrupo de pacientes con los tratamientos estándar, apoyan que la combinación de niraparib + abiraterona TDA se considere como una opción de tratamiento preferente en pacientes adultos con CPHSm y alteraciones en *BRCA1/2*.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cifras del Cáncer en España. 2025.
2. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, 25 Urology Units AE de U, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x PubMed PMID: 22989066.
3. Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V, Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008 Mar 15;336(7644):610-2. doi:10.1136/bmj.39498.525706.AD PubMed PMID: 18340076.

4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):737–46. doi:10.1056/NEJMoa1503747
5. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018 Sep;78(12):889–95. doi:10.1002/pros.23645 PubMed PMID: 29707790.
6. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol*. 2024 May;35(5):458–72. doi:10.1016/j.annonc.2024.01.011 PubMed PMID: 38417742.
7. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017 Mar 17;355(6330):1152–8. doi:10.1126/science.aam7344 PubMed PMID: 28302823.
8. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 28;382(22):2091–102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
9. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 10;383(24):2345–57. doi:10.1056/NEJMoa2022485
10. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 23;388(8):719–32. doi:10.1056/NEJMoa2214676
11. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efsthathiou E, Lara PN, Yu EY, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):362–73. doi:10.1016/S1470-2045(21)00757-9
12. 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 Evidence*. 2022 Aug 23;1(9). doi:10.1056/EVIDoa2200043
13. 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. *The Lancet*. 2023 Jun. doi:10.1016/S0140-6736(23)01055-3
14. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Mar 23. doi:10.1200/JCO.22.01649
15. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017 Aug 29;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y
16. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008 Jan 24;18(1):85–98. doi:10.1038/cr.2007.115
17. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. Dual Roles of PARP-1 Promote Cancer Growth and Progression. *Cancer Discov*. 2012 Dec 1;2(12):1134–49. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0120
18. Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efsthathiou E, Özgüroğlu M, et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025 Dec 7;31(12):4109–18. doi:10.1038/s41591-025-03961-8

19. Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, et al. Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2026 May;37(5):590–607. doi:10.1016/j.annonc.2026.01.015
20. Garje R, Riaz I Bin, Naqvi SAA, Rumble RB, Taplin ME, Kungel TM, et al. Systemic Therapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Jul 10;43(20):2311–34. doi:10.1200/JCO-25-00007

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Johnson & Johnson, Astellas, Roche, Bayer, IPSEN, Novartis, Orion Pharma, MSD, BMS, Merck, Astra-Zeneca, Pfizer, Advanced Accelerator Applications (AAA).