

1. TÍTULO: Olaparib (Lynparza®) en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Olaparib (Lynparza®)
- b. Indicación: Pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en primera línea en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico.
- c. Dosificación: Olaparib se debe administrar a dosis plena de 300 mg cada 12 horas/ oral en combinación con abiraterona 1000 mg por vía oral una vez al día. La abiraterona se debe administrar con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día, todo de forma continua.
- d. No existe biomarcador predictivo en esta indicación.
- e. La combinación tiene aprobación EMA para dicha indicación. Por otro lado, la FDA informó el pasado 2 de marzo tanto a AstraZeneca como a MSD que les convocaba a una reunión del Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos (ODAC) para discutir esta solicitud y les emplazaba para el próximo 28 de abril de 2023¹.
- f. La magnitud de beneficio clínico se ha clasificado como GRADO 2 por ESMO aunque recientemente se han publicado los resultados definitivos de supervivencia que no son significativos. En este caso y teniendo en cuenta el beneficio de supervivencia para supervivencias control superiores a los 24 meses se clasifica como GRADO 3.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Marzo 2023

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España, estimándose en 30.884 el número de nuevos casos para el año 2022².

Así mismo, es uno de los tumores con mayor supervivencia relativa a 5 años (84,6%). La mayoría de los casos se presentan al diagnóstico con enfermedad localizada, con alto porcentaje de curaciones tras tratamiento radical con cirugía o radioterapia (RT).

Actualmente alrededor de un 5% de los casos, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico y aproximadamente un 20 a 30% de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, presentarán recaída sistémica a lo largo de su evolución³

La enfermedad metastásica más frecuente es la ósea que aparece entre un 65-85% de los casos lo que repercute de manera importante en la calidad de vida del paciente (dolor, fracturas patológicas, impotencia funcional).

Uno de los pilares del tratamiento del cáncer de próstata avanzado se basa en la supresión androgénica ya sea mediante castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o farmacológica (agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)). Sin embargo, en los últimos años se han incorporado tratamientos empleados en la fase de resistencia a la castración que han demostrado un impacto significativo en la supervivencia de los enfermos. Los fármacos incorporados a esta fase de la enfermedad con beneficio de supervivencia incluyen: docetaxel, abiraterona, apalutamida, darolutamida y enzalutamida.^{4,5,6,7,8,9,10}

Hasta hace poco las opciones de tratamiento en el entorno de primera línea de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en aquellos enfermos que habían recibido únicamente supresión androgénica se basaba en hormonas de nueva generación o tratamientos que actúan manipulando el receptor androgénico (ARTAs), por ejemplo, abiraterona y enzalutamida o quimioterapia con docetaxel. A pesar de la actividad reportada de estos agentes, la supervivencia general en entornos de ensayos clínicos es aproximadamente 3 años.^{11,12}

En el entorno del mundo real y en contexto de Estados Unidos, en general la supervivencia es más corta, y aproximadamente el 50% de los pacientes suelen recibir solo una terapia prolongadora de supervivencia.¹³

En cambio en España un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico¹⁴ que involucró a 38 centros españoles y reclutó a 419 pacientes elegibles entre enero de 2013 y abril de 2016 demostró que el número total de líneas recibidas en el entorno CPRCm fue de 3 (1-9). Y el número total de líneas recibidas que prolongaran la supervivencia en el entorno CPRCm fue de 2 (1-5).

Por otro lado, no existen estudios recientes que reflejen la realidad española en cuanto a la prevalencia e incidencia de CPRCm, por lo que se ha estimado a partir de datos de países de nuestro entorno como Reino Unido y Francia. En un estudio realizado en Reino Unido, se estimó una prevalencia de entorno al 10-20% de cáncer de próstata resistente a la castración y de ellos un 84% presentaba metástasis en el diagnóstico.

De estos solamente entre el 35-40%^{15,16} progresaría en un año tras un primer tratamiento con ARTAs. Por otro lado, en Francia se publicó un estudio en el que la incidencia de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico era de 21 por 100.000 habitantes mayores de 40 años.¹⁷

5. EFICACIA

El ensayo clínico PROPEL evaluó la eficacia y la seguridad de olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico^{18,19}.

Es importante destacar que el brazo comparador, abiraterona, es un tratamiento activo, una terapia considerada estandar internacionalmente reconocida para hombres en 1L de CPRCm basada en el ensayo COU-AA-302.²⁰

Se trata de un estudio fase III aleatorizado doble ciego con aleatorización 1:1. Los enfermos no podían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia o ARTA en el entorno de CPRCm.

Antes de la situación de CPRCm, se permitió el tratamiento con ARTAs (excepto abiraterona) sin progresión del PSA (clínica o radiológica) durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. También se permitió el tratamiento con agentes antiandrógenos de primera generación (p. ej., bicalutamida, nilutamida, flutamida), siempre que hubiera un período de lavado de 4 semanas. Se permitió el tratamiento con docetaxel durante el tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en el estadio de cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm), siempre que no se produjeran signos de progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento.

Es importante remarcar que el reclutamiento de pacientes no se basó en el estado de los biomarcadores. El estado de mutación del gen HRR se evaluó retrospectivamente mediante ADN tumoral circulante (ADNtc) y pruebas de tejido tumoral para evaluar la consistencia del efecto del tratamiento de la población en el conjunto de análisis completo (FAS). Tanto el tejido tumoral como las muestras de sangre se recogieron al inicio del estudio.

El estado de HRRm se determinó mediante una prueba basada en ADNtc (FoundationOne®Liquid CDx test) y una prueba de tejido tumoral (FoundationOne®CDX).²¹ Los 14 genes HRR evaluados fueron: ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L.

Debido a las características de rendimiento inherentes de las pruebas HRRm de ADNtc en plasma y en tejido tumoral y para maximizar la proporción de pacientes con el estado de HRRm asignado (es decir, reducir el tamaño del grupo HRRm desconocido), los resultados de las pruebas de ADNtc HRR de tejido y plasma se agregaron para poder así establecer el estado de HRRm en el 98 % de los pacientes.

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos:

- HRRm: pacientes con una o más mutaciones del gen HRR detectadas por cualquiera de las pruebas
- No HRRm: pacientes sin mutación del gen HRR detectada en ninguna de las pruebas
- HRRm desconocido: pacientes sin un resultado de prueba de HRR válido en ninguna de las pruebas.

Así mismo, los pacientes fueron estratificados por la localización de la metástasis (solo óseas, viscerales u otras) y por el tratamiento previo con docetaxel en el estadio CPHSm (sí o no).

El tratamiento se continuó hasta progresión radiológica de la enfermedad de base o toxicidad inaceptable.

El objetivo primario fue el del tiempo libre de progresión radiológica según los criterios RECIST 1.1 y el Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG-3) para las metástasis óseas, determinada por la evaluación del investigador.

El objetivo secundario clave de eficacia fue la supervivencia global (con medidas de ajuste para el control del error alfa).

Los objetivos secundarios adicionales fueron:

- Tiempo hasta la primera terapia subsiguiente o muerte (TFST)
- Tiempo hasta la segunda progresión o muerte (PFS2)
- Porcentaje de respuesta objetiva (ORR)
- Prevalencia de HRRm (prueba retrospectiva)
- Calidad de vida relacionada con la salud
- Seguridad y tolerabilidad

Tamaño muestral y población a estudio

Se realizó cribaje en 1103 enfermos en 157 Centros de 17 países. El estudio aleatorizó a 796 pacientes con CPRCm, de los cuales 399 recibieron olaparib/abiraterona y 397 placebo/abiraterona. En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento. Todos los pacientes recibieron un análogo de GnRH o tenían una orquiectomía bilateral previa.

La mediana global de edad de los pacientes fue de 69 años. Ciento setenta y nueve pacientes (24%) habían recibido tratamiento previo con docetaxel en el estadio de CPHSm. En total, 688 pacientes (86%) tenían metástasis óseas, 434 pacientes (55%) tenían metástasis óseas únicamente (metástasis en el hueso y ningún otro sitio distante), 105 (13%) pacientes tenían metástasis viscerales (metástasis a distancia en tejidos blandos en un órgano, p. ej., hígado, pulmón) y 257 (32%) de los pacientes tenía otras metástasis (esto podría incluir, por ejemplo, pacientes con metástasis óseas y ganglios linfáticos distantes o pacientes con enfermedad presente solo en los ganglios linfáticos distantes). La mayoría de los pacientes en ambos brazos (70%) tenían un estado funcional ECOG de 0.

Hubo 226 pacientes (28 %) en los que se detectaron alguna de las 14 mutaciones del gen HRR consideradas deletéreas o sospecha de deletéreas; 552 pacientes (69%) en los que se no se detectaron mutaciones del gen HRR consideradas deletéreas o sospecha de deletéreas y 18 pacientes (2%) para los que no se pudo determinar la presencia de mutaciones del gen HRR consideradas deletéreas o sospecha de deletéreas (HRR desconocido) (Tabla 1).

De los pacientes evaluados, 198 y 118 tenían mutaciones HRR consideradas deletéreas o sospecha de deletéreas según lo determinado por ADNtc y tejido tumoral, respectivamente. La distribución de los pacientes con HRRm estuvo bien equilibrada entre los dos brazos.

Hubo 103 (25,8%) pacientes sintomáticos en el grupo de olaparib y 80 (20,2%) pacientes en el grupo de placebo. Los pacientes sintomáticos se caracterizaron por una puntuación ≥ 4 en el punto n° 3 del Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) y/o consumo de opiáceos al inicio del estudio.

Tabla 1: Características basales y demográficas de los pacientes del estudio PROpel¹⁵

Table 1. Characteristics of Patients at Baseline.*		
Characteristic	Abiraterone and Olaparib (n=399)	Abiraterone and Placebo (n=397)
Age at random assignment — median (range), yr	69.0 (43–91)	70.0 (46–88)
Gleason score		
≥8	265 (66.4)	258 (65.0)
Missing	13 (3.3)	5 (1.3)
ECOG performance status		
0 (normal activity)	286 (71.7)	272 (68.5)
1 (restricted activity)	112 (28.1)	124 (31.2)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)
Prior docetaxel treatment		
Yes	97 (24.3)	98 (24.7)
At mHSPC stage	90 (22.6)	89 (22.4)
Prior treatment with NHA†		
Yes	1 (0.3)	0
Disease site‡		
Bone	349 (87.5)	339 (85.4)
Distant lymph nodes	133 (33.3)	119 (30.0)
Locoregional lymph nodes	82 (20.6)	89 (22.4)
Prostate and adjacent structures	47 (11.8)	46 (11.6)
Respiratory (including lung)	40 (10.0)	42 (10.6)
Liver	15 (3.8)	18 (4.5)
HRRm status (aggregate)§		
HRRm	111 (27.8)	115 (29.0)
Non-HRRm	279 (69.9)	273 (68.8)
HRRm unknown	9 (2.3)	9 (2.3)
BRCAm prevalence (aggregate)		
BRCA1	9 (2.3)	3 (0.8)
BRCA2	38 (9.5)	35 (8.8)
Baseline serum PSA — median (IQR), µg per liter	17.90 (6.09–67.00)	16.81 (6.26–53.30)

* Data were derived from electronic case report forms. Values are presented as No. (%) unless specified otherwise. A more detailed table of baseline characteristics can be found in Table S1. BRCAm denotes BRCA mutation, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, HRRm homologous recombination repair gene mutation, IQR interquartile range, mHSPC metastatic hormone-sensitive prostate cancer, NHA next-generation hormonal agent, and serum-PSA Serum Prostate-Specific Antigen.

† Before metastatic castration-resistant prostate cancer, treatment with next-generation hormonal agents (except abiraterone) was allowed, provided patients had not had PSA or clinical or imaging-based progression during the treatment and the treatment was stopped at least 12 months before random assignment.

‡ Investigators could select more than one disease site. Entries for “other locally advanced sites,” “other distant sites,” and “other” have been excluded.

§ HRRm comprises patients with any deleterious or suspected deleterious HRR gene mutation detected; non-HRRm comprises patients with no deleterious or suspected deleterious HRR gene mutation detected and HRRm unknown denotes patients for whom mutation testing was not performed, mutation testing failed because of insufficient quantity or quality of sample, or technical failure occurred at sequencing or postsequencing steps on analysis.

Los criterios de inclusión y exclusión más destacados fueron:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer de próstata.
- Evidencia documentada de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm).
- Evidencia documentada de progresión de la enfermedad
- No haber recibido ningún tratamiento para la enfermedad CPRCm, excepto ADT, con las siguientes excepciones:
 - Se permitió tratamiento con docetaxel durante el escenario neoadyuvante / adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en el estadio CPHSm, siempre que no se hubieran producido signos de fracaso o progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento
 - Se permitió tratamiento con agentes antiandrógenos de segunda generación (excepto abiraterona) permitidos antes del estadio de CPRCm sin progresión del PSA/progresión clínica/progresión radiológica durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización
- Los pacientes ~~deben~~ debían ser candidatos para recibir Abiraterona – prednisona, y tener evidencia documentada de progresión de la enfermedad definida por progresión del PSA y/o progresión radiológica.
- ECOG PS 0-1.
- Confirmación antes de la aleatorización de disponibilidad de una muestra de archivo de tejido tumoral FFPE o una nueva biopsia tomada durante la ventana de selección, que ~~cumpla~~ cumpliera con los requisitos mínimos de patología y muestra para permitir el análisis del estado HRR.

Criterios de exclusión

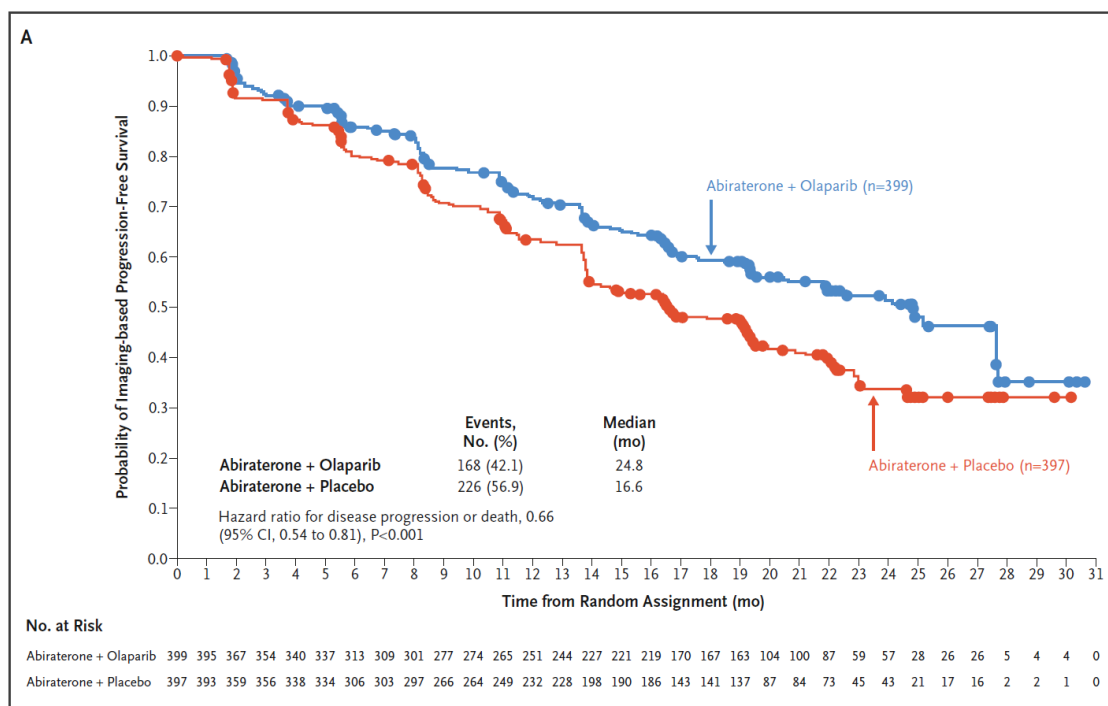
- Cualquier tratamiento previo con inhibidor de PARP, incluido olaparib.
- Otras neoplasias malignas (incluyendo MDS y MGUS) en los últimos 5 años excepto: cáncer de piel no melanoma tratado adecuadamente u otros tumores sólidos tratados curativamente sin evidencia de enfermedad durante ≥ 5 años.
- Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses
- Cirugía cardíaca planificada o programada o procedimiento de intervención coronaria percutánea.
- Procedimiento previo de revascularización (estenosis significativa de arterias coronarias, carótidas o periféricas).
- Hipertensión no controlada (PA sistólica ≥ 160 mmHg o PA diastólica ≥ 95 mmHg).
- Cualquier condición médica crónica que requiera una dosis sistémica de corticosteroides mayor de 10mg de prednisona/prednisolona al día.
- Sujetos con metástasis cerebrales conocidas.

El estudio alcanzó su objetivo primario al demostrar una mejoría estadísticamente significativa en el riesgo de progresión radiológica (rPFS) de la enfermedad o muerte para olaparib / abiraterona en comparación con placebo/abiraterona según la evaluación del investigador, con HR 0,66; IC del 95% 0,54 - 0,81; $p < 0,0001$, y una mediana de rPFS de 24,8 meses en el brazo de olaparib/abiraterona frente a 16,6 meses en el brazo de placebo/abiraterona.

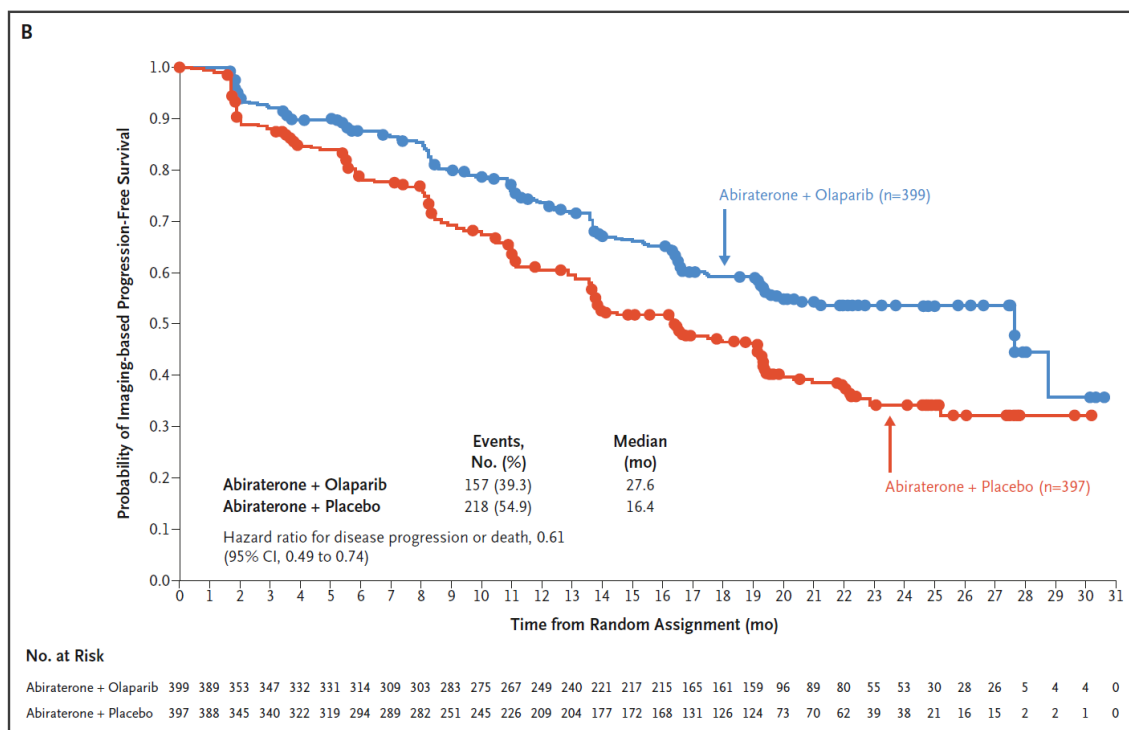
La evaluación del investigador de rPFS fue complementada con una revisión radiológica central independiente ciega (BICR). El análisis de sensibilidad de rPFS por BICR fue consistente con el análisis basado en el investigador con HR 0,61; IC del 95% 0,49, 0,74; $p < 0,0001$, y una mediana de rPFS de 27,6 meses en el brazo de olaparib/abiraterona frente a 16,4 meses en el brazo de

placebo/abiraterona, respectivamente. Es importante resaltar que los resultados del brazo comparador, abiraterona en monoterapia, fueron prácticamente iguales a los obtenidos en el brazo de investigación del ensayo COU-AA-302, que fue de 16.5 meses.¹⁶

En las siguientes figuras se pueden ver las curvas de Kaplan-Meier de la rPFS evaluada por el investigador (A) y por comité central independiente ciego (B) en el estudio PROpel¹⁹



La figura A muestra la supervivencia libre de progresión radiológica según la evaluación del investigador. Hubo 168 eventos de progresión o muerte en el brazo de abiraterona y olaparib y 226 en el brazo de abiraterona y placebo. La mediana (rango) de duración del seguimiento de la progresión de la enfermedad en pacientes con datos censurados fue de 19,3 meses (0,03 a 30,59 meses) en el brazo de abiraterona y olaparib y 19,4 meses (0,03 a 30,16 meses) en el brazo de abiraterona y placebo.

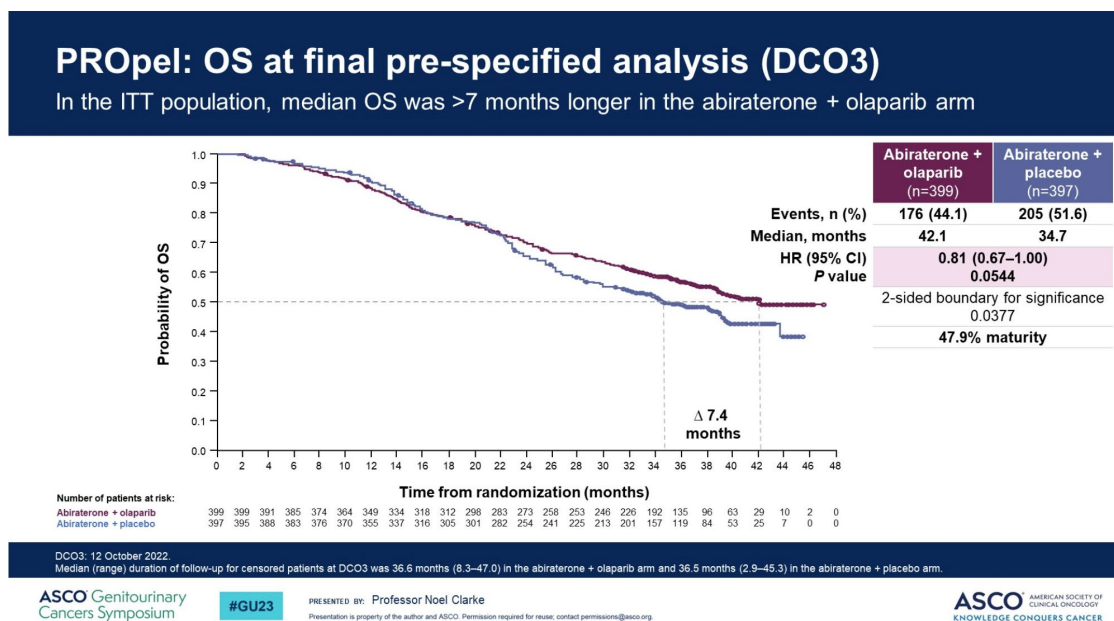


La figura B muestra la supervivencia libre de progresión radiológica según la evaluación de un comité central independiente ciego. Hubo 157 eventos de progresión o muerte en el brazo de abiraterona y olaparib y 218 en el brazo de abiraterona y placebo. La mediana (rango) de duración del seguimiento de la progresión de la enfermedad en pacientes con datos censurados fue 19,3 meses (0,03 a 30,59 meses) en el brazo de abiraterona y olaparib y 19,2 meses (0,03 a 30,16 meses) en el brazo de abiraterona y placebo.

En un análisis no preespecificado se presentaron los resultados de beneficio en relación a la progresión radiológica en función de las alteraciones moleculares. Este estudio estratificó a los enfermos en función de si tenían alteraciones HRR o no las tenían y el beneficio que alcanzaban con la combinación. Así en aquellos enfermos que presentaban genes HRR alterados, el HR que se obtenía con la combinación fue de 0.5; IC: 0.34-0.73. En los enfermos que no presentaban alteraciones HRR el beneficio era menor con un HR 0.76; IC: 0.6-0.97.

Lo mismo sucedía cuando se analizaban en función de las alteraciones BRCA. Los enfermos con mutación en los genes BRCA el beneficio que se obtuvo fue de un HR 0.23; IC: 0.12-0.43 en aquellos que recibían la combinación frente a los no mutados en cuyo caso el HR era de 0.76; IC: 0.61-0.94²².

Figura C



La figura C muestra la supervivencia global según la evaluación del investigador en el análisis final²³. Con un 47.9% de madurez de los datos, se detectaron 176 muertes en el brazo de abiraterona y olaparib y 205 en el brazo de abiraterona y placebo. La mediana de supervivencia en el brazo de abiraterona y olaparib fue de 42.1 meses frente a 34.7 meses en la rama de abiraterona más placebo. HR: 0.81 (0.67-1.00); p=0.0544, que resultó estadísticamente no significativa.

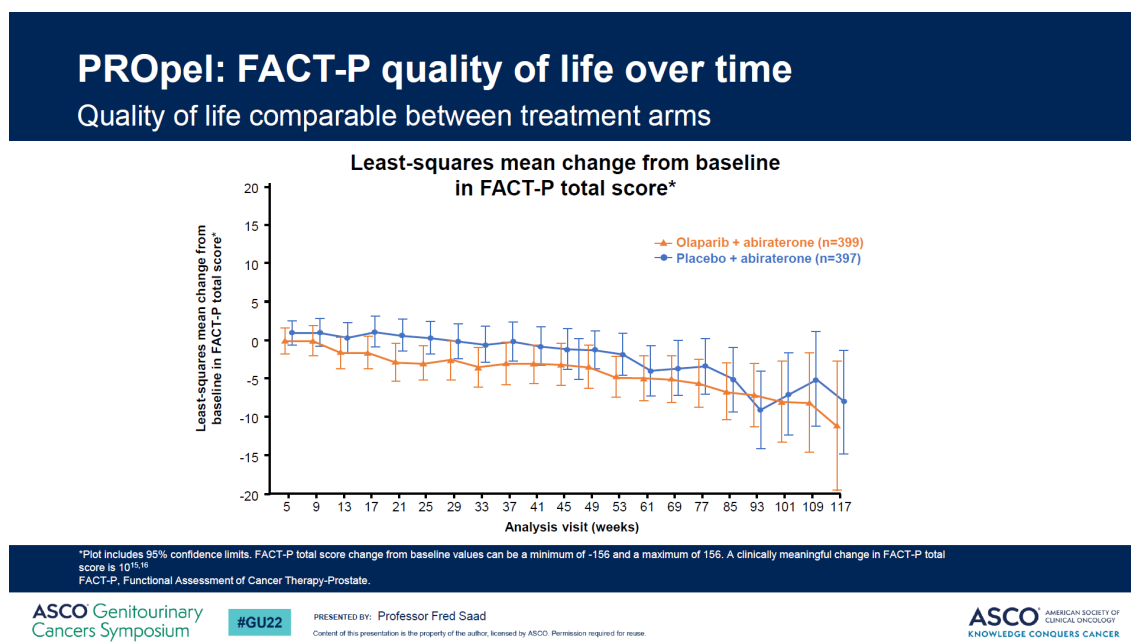
Evaluación de los resultados de calidad de vida

Se realizaron múltiples evaluaciones de HRQoL como parte de los análisis secundarios en PROpel: Se completó el cuestionario BPI-SF desde la fecha de aleatorización hasta la finalización del estudio (hasta 4 años) para evaluar la progresión en el dominio de la gravedad del dolor, el cambio en el dominio de la interferencia del dolor y la paliación del dolor.¹⁸

Se completó también el cuestionario FACT-P desde la fecha de aleatorización hasta la finalización del estudio (hasta 4 años) e incluyó la puntuación total de FACT-P, la puntuación total de la Evaluación funcional de la terapia del cáncer - General (FACT-G), el índice de resultados del ensayo, el bienestar funcional, el estado físico bienestar, subescala de cáncer de próstata y FAPSI-6. Hasta el momento, relacionado con la calidad de vida, solamente se ha reportado la evaluación de las puntuaciones de dolor mediante FACT-P Total Score, presentado en ASCO GU 2022.²⁴ La evaluación de la puntuación total de FACT-P mostró que agregar olaparib al tratamiento con abiraterona, no provocó ningún detrimento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) frente a placebo + abiraterona en el análisis primario planificado en el primer corte de datos, permitiendo que la mayoría de los pacientes permanezcan recibiendo el tratamiento.

El cambio de la media de mínimos cuadrados (LSM) desde el inicio en la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P), Puntuación Total en todas las visitas fue de -4,85 en el brazo de olaparib + abiraterona frente a -4,03 en el brazo de placebo + abiraterona (Δ -0,82; IC 95 %: -3,56–1,92) (Gráfico 1)

Gráfico 1. FACT-P: calidad de vida a lo largo del tiempo en PROpel



6. SEGURIDAD

La incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o superior, independientemente de la atribución, la modificación de la dosis y la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue mayor con olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona que con el tratamiento de control.

Los acontecimientos adversos más comunes (ver gráfico 2) de cualquier grado fueron anemia, fatiga o astenia y náuseas con olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona y fatiga o astenia, dolor de espalda y artralgia con el tratamiento activo de control.

La anemia fue el acontecimiento adverso (AA) más común que ocurrió con el tratamiento con abiraterona y olaparib. La mayoría de los casos de anemia se manejaron con reducciones de dosis de olaparib o interrupciones temporales.²⁵

Se observaron un total de 8% de eventos tromboembólicos venosos en el grupo de olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona, en comparación con 3.3% en el grupo de control, destacar que solo uno de ellos fue fatal (ver gráfico 3)

La mayoría de estos eventos fueron asintomáticos y ninguno condujo a la interrupción del tratamiento en el brazo de abiraterona más olaparib. La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con el tratamiento médico estándar.²⁶

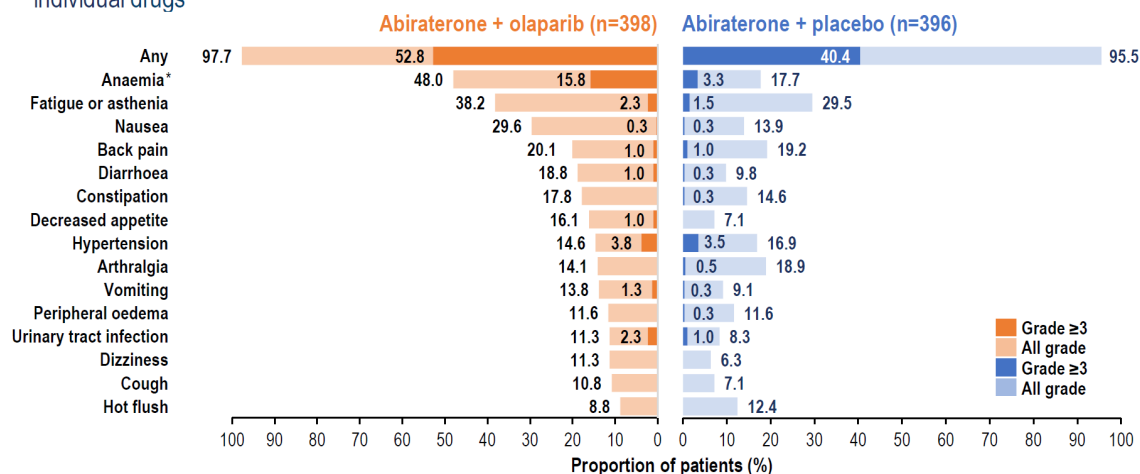
En cuanto a eventos tromboembólicos arteriales, se observaron porcentajes similares en ambos grupos, un total de 2.5% de eventos tromboembólicos arteriales en el grupo de olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona, en comparación con 3.3% en el grupo de control (ver gráficos 4). Los AA de insuficiencia cardíaca se informaron también con una frecuencia similar en ambos brazos de tratamiento. No se informó el desarrollo de síndrome mielodisplásico o

leucemia mieloide aguda (MDS/AML) en ninguno de los brazos del análisis primario del estudio PROpel. En el segundo análisis intermedio de supervivencia se identificó un caso de MDS/AML durante el ingreso hospitalario por neumonía por COVID-19.

Gráfico 2: Acontecimientos adversos más comunes (≥10%) en PROpel¹⁹

PROpel: most common AEs (in ≥10% patients)

The AE profile at DCO2 remained generally consistent with the profile at DCO1 and the known profiles of the individual drugs



PARIS 2022 ESMO congress

Safety was assessed through the reporting of AEs according to the NCI CTCAE version 4.03 and laboratory assessments
 *Anaemia category includes anaemia, decreased haemoglobin level, decreased red cell count, decreased haematocrit level, erythropenia, macrocytic anaemia, normochromic anaemia, normochromic normocytic anaemia and normocytic anaemia
 NCI, National Cancer Institute

Gráfico 3: eventos embólicos y tromboembólicos venosos en PROpel¹⁹

PROpel: embolic and thrombotic events, venous SMQ

	Abiraterone + olaparib (n=398)		Abiraterone + placebo (n=396)	
n (%)	DCO1	DCO2	DCO1	DCO2
Embolism and thrombotic events, venous SMQ	29 (7.3)	32 (8.0)	13 (3.3)	13 (3.3)
Deep vein thrombosis	7 (1.8)	9 (2.3)	3 (0.8)	3 (0.8)
Portal vein thrombosis	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	26 (6.5)	28 (7.0)	7 (1.8)	7 (1.8)
Superficial vein thrombosis	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)



Patients were counted once for each type of AE

*SMQ, Standardised MedDRA Query

Gráfico 4: eventos embólicos y tromboembólicos arteriales en PROpel¹⁹

PROpel: embolic and thrombotic events, arterial SMQ AEs

	Abiraterone + olaparib (n=398)		Abiraterone + placebo (n=396)	
n (%)	DCO1	DCO2	DCO1	DCO2
Embolism and thrombotic events, arterial SMQ	8 (2.0)	10 (2.5)	10 (2.5)	13 (3.3)
Acute myocardial infarction	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.8)
Ischaemic stroke	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)
Myocardial infarction	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)
Peripheral arterial occlusive disease	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0
Peripheral embolism	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Transient ischaemic attack	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)



Patients were counted once for each type of AE

*SMQ, Standardised MedDRA Query

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Se utiliza el formulario de evaluación 2b para olaparib en cáncer de próstata en contexto PROpel, ya que se trata de una terapia no curativa y que el objetivo principal del ensayo PROpel fue la rPFS, siendo la mediana de rPFS con el tratamiento estándar superior o igual a 6 meses.

En esta situación, la magnitud preliminar del *beneficio clínico es grado 2*, basada en que la HR fue ≥ 0.65 y la ganancia en rPFS $\geq 1,5$ meses. En concreto en el estudio PROpel, el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) basado en la HR observada para la PFS por imagen o muerte fue de 0.54 (HR 0,66; IC 95%, 0,54-0,81) y la ganancia en la mediana de rPFS en el grupo de tratamiento con olaparib más abiraterona y prednisona o prednisolona frente al grupo con abiraterona + placebo fue de 8,2 meses (24,8 meses versus 16,6 meses).

En el contexto no curativo teniendo resultados de supervivencia presentados en ASCO GU, el informe debe ser ajustado teniendo en cuenta la toxicidad y los eventos que afecta el día a día de los enfermos y aplicar el formulario 2a pero en el modelo de supervivencia superior a los 24 meses. Teniendo en cuenta estos resultados, el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) basado en la HR observada para la OS fue de 0,67 (HR 0,81; IC 95%, 0,67-1,00) y la ganancia en la mediana de OS en el grupo de tratamiento con olaparib más abiraterona y prednisona o prednisolona frente al grupo con abiraterona + placebo fue de 7,4 meses (42,1 meses versus 34,7 meses).

En el estudio PROpel, el tratamiento con olaparib más abiraterona y prednisona o prednisolona se asoció a un incremento de toxicidades respecto al tratamiento control con placebo, más concretamente, se observaron un total de 8% de eventos tromboembólicos venosos en el grupo de olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona, en comparación con 3.3% en el grupo de control, destacar que solo uno de ellos fue fatal y que no conllevaron a discontinuaciones de tratamiento.

En cuanto a calidad de vida, la evaluación de la puntuación total de FACT-P mostró que agregar olaparib al tratamiento con abiraterona, no condujo a ningún detrimento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) frente a placebo + abiraterona en el análisis primario planificado en el primer corte de datos.

En consecuencia, la magnitud de beneficio clínico se ha clasificado como GRADO 2 para la población completa no seleccionada si utilizamos el modelo 2b pero sería GRADO 3 de beneficio cuando aplicamos el modelo 2a en el que se tiene en cuenta la OS.

• DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

PROpel, evalúa olaparib en combinación con abiraterona en CPRCm. Este estudio ha demostrado una mediana de 8,2 meses de mejora en la rPFS evaluada por el investigador (INV) y una reducción del 34 % en el riesgo de progresión o muerte respecto al tratamiento estándar (SoC) existente (HR: 0,66; IC 95 %: 0,54–0,81; $P < 0,001$), en la población global independientemente del estado mutacional de la vía HRR.

Resaltar que cuando se evaluó mediante una revisión central independiente ciega (BICR), la mediana del beneficio de la rPFS se extiende a casi 1 año (mediana de 27,6 meses para olaparib + abiraterona frente a 16,4 meses para placebo + abiraterona; Δ 11,2 meses, HR 0,61; IC del 95 %: 0,49–0,74).

Se observó un beneficio de rPFS en todos los subgrupos preespecificados con un efecto de tratamiento consistente entre los subgrupos.

En el análisis final de supervivencia presentado en ASCO GU 2023²³, La mediana de supervivencia en el brazo de abiraterona y olaparib fue de 42.1 meses frente a 34.7 meses en la rama de abiraterona más placebo. HR: 0.81 (0.67-1.00); p:0.0544. Este valor no fue estadísticamente significativo. Sería importante saber cuantos tratamientos posteriores con impacto en supervivencia recibieron cada una de las ramas de tratamiento.

En conclusión, el tratamiento de primera línea que combina la asociación de olaparib a AAP provoca un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión radiológica en todos los enfermos indistintamente de las alteraciones moleculares presentes en el tumor sin diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, pero que podrían considerarse clínicamente relevantes debido al incremento de supervivencia media de 7,4 meses.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultoría y Advisory Board de Amgen, Astellas, Bayer, BMS, MSD, AZ Johnson & Johnson, Sanofi, Pfizer, Novartis (AAA)

Charlas sponsorizadas: Asofarma, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Sanofi

No otros conflictos de interés

9. BIBLIOGRAFÍA

¹ <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/update-on-us-regulatory-review-of-lynparza-in-combination-with-abiraterone-for-mcrpc.html>

² Chirlaque MD, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11.

³ Cózar JM, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012 Dec;110.

⁴ Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373:737-746.

⁵ James ND, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1163-1177.

-
- ⁶ Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360.
- ⁷ James ND, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351.
- ⁸ Armstrong AJ, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 ;37(32):2974-2986.
- ⁹ Davis, ID, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131.
- ¹⁰ Chi K, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer *N Engl J Med*. 2019 381(1):13-24.
- ¹¹ Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:152-160. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
- ¹² Armstrong AJ et al. Five-year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer from the PREVAIL trial. *Eur Urol* 2020; 78:347-357. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.061.
- ¹³ Shore ND et al. Real-world treatment patterns and overall survival of patients with metastatic castration resistant prostate cancer in the US prior to PARP inhibitors. *Adv Ther* 2021; 38:4520-4540. DOI: 10.1007/s12325-021-01823-6.
- ¹⁴ Castro E. 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* 2019; 37:490-503
- ¹⁵ Beer TM et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-33.
- ¹⁶ Ryan CJ. et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48
- ¹⁷ Thurin N et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer epidemiology*. *Cancer Epidemiology* 69 (2020) 101833
- ¹⁸ ClinicalTrials.gov. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study). Accessed . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>

-
- ¹⁹ Clarke NW et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022 Published June 3, 2022; 1 (9) DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200043>
- ²⁰ Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096.
- ²¹ Armstrong AJ. Detection of mutations in homologous recombination repair genes in tumour tissue and circulating tumour DNA from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Phase III PROpel trial. Present ESMO 9th – 13th Sept 2022 Paris Fr Poster 1370P.
- ²² Saad F, et al Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone and olaparib vs abiraterone and placebo as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. ESMO 9th- 13th Sept 2022.Paris. Abs 13570
- ²³ Clarke NW et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).*Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6_suppl, LBA16
- ²⁴ Saad F et al. PROpel: Phase III trial of olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Present ASCO GU 2022 17th–19th Febr San Franc CA Oral Abstr 1.
- ²⁵ Thiery-Vuillemin A et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Further results from the phase III PROpel trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):5019-5019. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5019
- ²⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_es.pdf