

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Olaparib (Lynparza[®]) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones (germinal o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal

1. RESUMEN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España, estimándose en 35.126 el número de nuevos casos para el año 2020 (1). Así mismo, es uno de los tumores con mayor supervivencia relativa a 5 años (84,6%) (2). 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 evolución (3). 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). El 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)).

El 80% de los pacientes van a responder a esta terapia de privación androgénica (TDA) pero la mayoría de ellos tras 12 meses iniciarán una progresión del PSA evolucionando a una situación de resistencia a la castración, con una mediana de supervivencia global (SG) de unos 3 años.

En este contexto las diferentes opciones terapéuticas han incluido hasta la fecha tratamientos que actúan manipulando el receptor androgénico (ARTAs), quimioterapia basada en taxanos y radiofármacos. Recientemente, además del desarrollo de la inmunoterapia (aún en investigación), la incorporación de la biología molecular ha permitido dilucidar la importancia de las alteraciones de los genes reparadores del DNA en esta fase evolutiva de la enfermedad. En este sentido se considera que alrededor de un 20/25% de todos los enfermos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico CPRCm presentan alguna de estas alteraciones siendo la más frecuente las mutaciones de BRCA2 (4). Esto ha facilitado el desarrollo y aprobación de fármacos que interfieren en la reparación del DNA. Uno de estos fármacos es Olaparib que es el objeto de esta revisión

A modo de resumen podemos decir que:

- Olaparib se debe administrar a dosis de 300 mg cada 12 horas/ oral de forma continua.

- Debe emplearse en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido al menos una terapia hormonal y que presentan mutaciones en los genes BRCA 1/2 ya sean estas de línea germinal o somática.
- En estos pacientes, olaparib ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global, respecto a un tratamiento con una nueva terapia hormonal con abiraterona o enzalutamida.

2. TÍTULO:

Informe de evaluación SEOM de Olaparib (Lynparza[®]) indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones (germinal o somática) que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Agosto 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según el último resumen de la EMA con fecha de noviembre del 2020 (5) Olaparib está indicado en Europa:

Cáncer de ovario

Olaparib está indicado como monoterapia para el:

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación *BRCA1* y *BRCA2* (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Las pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptas para estos tratamientos.

Las pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptas para la terapia endocrina.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable. No existen datos de retratamiento con olaparib tras recaída posterior.

Cáncer de páncreas

Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutaciones germinales en *BRCA1/2* que tienen adenocarcinoma de páncreas metastásico, cuya enfermedad no ha progresado tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino como parte de un régimen de primera línea de quimioterapia.

Cáncer de Prostata

Olaparib está indicado en varones con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* que han progresado tras un tratamiento médico o quirúrgico para alcanzar niveles inferiores de testosterona (castración), y una nueva progresión después del tratamiento con otros medicamentos contra el cáncer de próstata, incluido un nuevo agente hormonal.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1 [*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale \(ESMO-MCBS\)*](#)

Se utiliza el formulario de evaluación 2b para Olaparib en cáncer de próstata, ya que se trata de una terapia no curativa y que el objetivo principal del ensayo PROFOUND (6,7) fue la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo la mediana de SLP con el tratamiento estándar inferior o igual a 6 meses. $\leq$

En esta situación, la magnitud preliminar del **beneficio clínico es grado 3**, basada en que la HR fue ≤ 0.65 y la ganancia en SLP $\geq 1,5$ meses. En concreto en el estudio PROFOUND, 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 0,34 (HR 0,34; IC 95%, 0,27-0,47) y la ganancia en la mediana de SLP por imagen en el grupo de tratamiento con Olaparib frente al grupo con placebo fue de 3,8 meses (7,4 meses versus 3,6 meses).

En el contexto no curativo, el informe final de grado debe ser ajustado teniendo en cuenta la toxicidad, la ventaja de supervivencia, la magnitud del efecto y la calidad de vida cuando sea aplicable. En el estudio PROFOUND, el tratamiento con Olaparib no se asoció a un incremento significativo de toxicidades importantes respecto al tratamiento control con placebo. Los datos disponibles sí que demostraron beneficio en la supervivencia global (SG) de la cohorte con alteraciones de *BRCA1/2* (HR 0,63; IC 95%, 0,42-0,95) y la calidad de vida, que fue un objetivo secundario del estudio, demostró mejoría en la mayoría de los parámetros y un retraso en la aparición de dolor al compararlo con placebo.

Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones ESMO-MCBS, la haber un objetivo secundario de SG, el grado de beneficio clínico debe calcularse con el formulario 2a. en base a los resultados del análisis final de SG (7), con una mediana de SG de 14 m para el brazo control, se cumple el criterio de HR ≤ 0.70 y ganancia ≥ 3 -<5 meses, que le asigna un Grado 3. En la comunicación sobre el impacto en calidad de vida, se objetiva un beneficio, pero estadísticamente no significativo a favor de olaparib, y tampoco existe una ventaja en toxicidad a favor de este fármaco. En consecuencia, la magnitud final del beneficio clínico debe clasificarse como **GRADO 3**

5.2. [Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:](#)

a. [Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos](#) (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El ensayo clínico PROFOUND evaluó la eficacia y la seguridad de Olaparib como terapia en pacientes con CPRCm y que presentaban alteraciones en los genes reparadores del DNA.

Se trata de un estudio fase III aleatorizado doble ciego con aleatorización 2:1. Los enfermos debían haber recibido al menos una primera línea de hormonoterapia de nueva generación ya fuera en situación de enfermedad metastásica hormonosensible, resistente a la castración ya fuera en situación metastásica o no. Los enfermos podían haber recibido previamente tratamiento con taxanos. La prueba de confirmación de las alteraciones moleculares se realizó mediante **Foundation One** y se realizaban sobre el tumor primario o sobre las metástasis. Los enfermos debían presentar alteraciones en alguno de los 15 genes preespecificados. Los enfermos se estratificaron en dos cohortes. La primera cohorte estaba formada por aquellos enfermos que tenían alteraciones en los genes BRCA 1 / 2 y ATM y la segunda cohorte por aquellos enfermos con alteraciones en los otros 12 genes que eran: BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, o RAD54L.

En el estudio los enfermos se aleatorizaron a recibir tratamiento con Olaparib (comprimidos de 300 mg 2 veces al día en monoterapia) frente a la hormonoterapia que no habían recibido previamente.

El objetivo primario fue la del tiempo libre de progresión por imagen basada en el Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3, realizada por un comité independiente. Los objetivos secundarios incluían: la tasa de respuesta objetivas confirmadas; el tiempo a la progresión por dolor; la supervivencia global; la tasa de respuesta del PSA de al menos el 50% y la conversión de CTCs (células tumorales circulantes). La tasa de respuesta objetiva solamente se realizó en aquellos enfermos con enfermedad medible y aplicando los criterios RECIST versión 1.1.

Tamaño muestral y población a estudio

Se realizó cribaje en 4425 enfermos en 206 Centros de 20 países. Se obtuvo material para poder realizar la prueba en 4047. Sin embargo, de todos estos únicamente en 2792 se obtuvo material suficiente para realizarlo (69%). De estos se encontró alteración molecular en 778 (28%) y de estos solamente el 50% cumplían los criterios del estudio.

Este flujo de pacientes tan restrictivo refleja lo estricto de los criterios de inclusión y exclusión, así como la dificultad para conseguir suficiente material.

En la cohorte A; 162 enfermos se aleatorizaron a recibir olaparib y 83 al tratamiento control ya fuera enzalutamida o acetato de abiraterona asociado a prednisona. En la cohorte B; 94 enfermos fueron aleatorizados a recibir olaparib y 48 a la rama de tratamiento control.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los brazos de olaparib y del comparador en pacientes con mutaciones BRCA1/2. La mediana de edad fue de 68 años y 67 años en los brazos de olaparib y comparador, respectivamente. La terapia previa en el brazo de olaparib fue 71% de taxanos, 41% de enzalutamida, 37% de acetato de abiraterona y un 20% habían recibido previamente las dos hormonas. La terapia previa en el brazo comparador fue 60% de taxanos, 50% de enzalutamida, 36% de acetato de abiraterona y un 14% tanto enzalutamida como acetato de abiraterona.

El cincuenta y ocho por ciento de los pacientes de la rama de olaparib y el 55% de la rama control tenían enfermedad medible al entrar en el estudio. La proporción de pacientes con metástasis óseas, ganglionares, pulmonares y hepáticas fue del 89%, 62%, 23% y 12%, respectivamente, en la rama de olaparib y del 86%, 71%, 16% y 17%, respectivamente, en la rama control. La mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento tuvieron un ECOG de 0 o 1 (93%). Las puntuaciones de dolor iniciales (el peor dolor de BPI-SF) fueron 0-2 (52%), 2-3 (10%) ó >3 (34%) en la rama de olaparib y 0-2 (45%), 2-3 (7%) ó >3 (45%) en la rama control. La mediana del PSA basal fue 57,48 µg/l en el grupo de olaparib y 103,95 µg/l en el control. Cabe destacar que a pesar de que las dos ramas de tratamiento se encontraban bien balanceadas en cuanto a las características globales de los enfermos, aquellos tratados en el brazo control tenían una mayor incidencia de enfermedad visceral y un valor de PSA más elevado (Tabla 1).

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 (mCRPC).

Los pacientes debían haber progresado a un nuevo agente hormonal previo (por ejemplo, acetato de abiraterona y / o enzalutamida) para el tratamiento del cáncer de próstata hormono sensible metastásico y/o Cáncer de Próstata resistente a la castración metastático o no.

Terapia continúa con análogo de LHRH u orquiectomía bilateral.

Progresión radiográfica al ingreso al estudio durante la terapia de deprivación de andrógenos (o después de una orquiectomía bilateral).

Mutación en los genes de recombinación homóloga (HRR) en tejido tumoral.

- Criterio de exclusión

Cualquier tratamiento previo con inhibidor de PARP, incluido olaparib.

Enfermos que hubieran recibido algún tratamiento previo con quimioterapia citotóxica que dañe el ADN, excepto si la indicación no es de cáncer de próstata y la última dosis es > 5 años antes de la aleatorización.

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.

Sujetos con metástasis cerebrales conocidas.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Cohort A		Cohorts A and B	
	Olaparib (N=162)	Control (N=83)	Olaparib (N=256)	Control (N=131)
Median age at randomization (range) — yr	68 (47–86)	67 (49–86)	69 (47–91)	69 (49–87)
Age ≥65 yr at randomization — no. (%)	108 (67)	60 (72)	174 (68)	97 (74)
Metastatic disease at initial diagnosis — no. (%)	38 (23)	19 (23)	66 (26)	25 (19)
Missing data	7 (4)	4 (5)	11 (4)	7 (5)
Gleason score ≥8 — no./total no. (%)†	105/157 (67)	54/80 (67)	183/251 (73)	95/127 (75)
Patients with alterations in a single gene — no. (%)‡				
BRCA1	8 (5)	5 (6)	8 (3)	5 (4)
BRCA2	80 (49)	47 (57)	81 (32)	47 (36)
ATM	60 (37)	24 (29)	62 (24)	24 (18)
CDK12	NA	NA	61 (24)	28 (21)
Median PSA at baseline (IQR) — µg/liter	62.2 (21.9–280.4)	112.9 (34.3–317.1)	68.2 (24.1–294.4)	106.5 (37.2–326.6)
Measurable disease at baseline — no. (%)§	95 (59)	46 (55)	149 (58)	72 (55)
Metastases at baseline — no. (%)§				
Bone only	57 (35)	23 (28)	86 (34)	38 (29)
Visceral: lung or liver	46 (28)	32 (39)	68 (27)	44 (34)
Other	49 (30)	23 (28)	88 (34)	41 (31)
ECOG performance status — no. (%)				
0	84 (52)	34 (41)	131 (51)	55 (42)
1	67 (41)	46 (55)	112 (44)	71 (54)
2	11 (7)	3 (4)	13 (5)	4 (3)
Missing data	0	0	0	1 (1)
Previous new hormonal agent — no. (%)¶				
Enzalutamide only	68 (42)	40 (48)	105 (41)	54 (41)
Abiraterone only	62 (38)	29 (35)	100 (39)	54 (41)
Enzalutamide and abiraterone	32 (20)	14 (17)	51 (20)	23 (18)
Previous taxane use — no. (%)	106 (65)	52 (63)	170 (66)	84 (64)
Docetaxel only	74 (46)	32 (39)	115 (45)	58 (44)
Cabazitaxel only	2 (1)	0	3 (1)	0
Docetaxel and cabazitaxel	29 (18)	20 (24)	51 (20)	26 (20)
Paclitaxel only	1 (<1)	0	1 (<1)	0

* Cohort A included patients with at least one alteration in *BRCA1*, *BRCA2*, or *ATM*. Cohort B included patient with alterations in any of 12 other prespecified genes: *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, and *RAD54L*. In both cohorts, patients in the control group received the physician's choice of enzalutamide or abiraterone. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group, IQR interquartile range, NA not applicable, and PSA prostate-specific antigen.

† In general, scores on the Gleason scale range from 6 to 10, with higher scores indicating a worse prognosis.

‡ A total of 28 patients (21 in cohort A and 7 in cohort B) had mutations in more than one gene. A total of 4 patients were incorrectly assigned to cohort B (1 in the olaparib group had an alteration in *BRCA2*, 1 in the control group had alterations in *BRCA2* and *CDK12*, and 2 in the olaparib group had alterations in *ATM*).

§ Data were derived from electronic case-report forms as assessed by the investigator.

¶ A total of 13 patients received a new hormonal agent for disease before a diagnosis of metastatic castration-resistant prostate cancer; all others received a new hormonal agent after the development of metastatic castration-resistant prostate cancer.

b. [Evaluación de los resultados de calidad de vida](#)

A fecha actual solamente se ha reportado un abstract sobre calidad de vida presentado en ASCO GU 2020. En este análisis olaparib se asoció con un retraso en el deterioro de la calidad de vida en comparación con el brazo control – se observaron diferencias clínicamente significativas en los cambios medios ajustados desde el inicio para la puntuación total de FACT-P, tratamiento índice de resultado, bienestar físico y calidad de vida próstata-cáncer-específica en la población total (8)

c. [Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles](#)

No se han identificado revisiones sistemáticas que hayan evaluado al tratamiento con Olaparib en cáncer de próstata.

Búsqueda PubMed 4 de Junio 2021: ("olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]) AND ("prostate neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostate"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostate neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "castration resistant prostate cancer"[All Fields]) AND "systematic review"[Filter]

5.3. [Biomarcadores:](#)

La mayor evidencia sobre el uso de biomarcadores para seleccionar a la población que se beneficia de los inhibidores de PARP proviene de estudios realizados en cáncer de mama, páncreas y en cáncer de ovario. Tanto en cáncer de mama como en cáncer de páncreas el beneficio se observaba en pacientes con mutaciones germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, en cambio en el cáncer de ovario y tal como pasa en el cáncer de próstata el beneficio también se observaba con mutaciones somáticas de estos genes. Sin embargo, y a diferencia del cáncer de ovario este beneficio no se observaba en otros genes relacionados con la HRR.

5.4. [Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.](#)

Olaparib se posiciona como estrategia de tratamiento en pacientes con CPRcm que al menos han recibido una terapia hormonal de nueva generación y que son portadores de mutaciones germinales o somáticas en los genes *BRCA 1/2*.

Un subgrupo de pacientes en este ensayo fue tratado previamente con uno o dos ARTA y sin quimioterapia y otro porcentaje de enfermos recibieron docetaxel de forma previa. Debemos mencionar que las secuencias de ARTA - docetaxel - inhibidor de PARP frente a ARTA - inhibidor de PARP - docetaxel aún están bajo investigación.

No existe ningún estudio que enfrente en tercera línea cabazitaxel frente a olaparib en pacientes previamente tratados con ARTA y docetaxel.

Recientemente se ha presentado un abstract que realiza un estudio comparativo indirecto entre los enfermos incluidos en el estudio CARD y PROFOUND. Los autores concluyen que Los resultados sugieren que olaparib se asocia con una rPFS significativamente mejor frente a cabazitaxel en el tratamiento de pacientes con *BRCA* mutado que han progresado a dos líneas de tratamiento que incluye taxanos y ARTAs (9)

Por lo tanto, lo más plausible es utilizar este fármaco en segunda línea tras progresión en ARTA y solamente en enfermos con mutaciones germinales o somáticas en *BRCA 1 / 2*.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Además de las siguientes indicaciones aprobadas por la FDA/EMA:

- 1.- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutaciones germinales o somáticas BRCA.
- 2.- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con deficiencia HRR en combinación con bevacizumab.
- 3.- Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recidivante.
- 4.- Cáncer de ovario avanzado con mutación en BRCA de línea germinal después de 3 o más líneas de quimioterapia.
- 5.- Cáncer de mama metastásico negativo para HER2 y mutado en BRCA de línea germinal.
- 6.- Cáncer de páncreas metastásico como mantenimiento de pacientes adultos con mutaciones germinales BRCA cuya enfermedad no ha progresado en al menos 16 semanas con un régimen de quimioterapia de primera línea basada en platino

Olaparib tiene indicación aprobada por la FDA para el tratamiento en monoterapia en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y mutaciones de los genes de la reparación homologa del DNA. En cambio, la aprobación de la EMA solamente incluye las mutaciones de los genes BRCA1/2 (de línea germinal y/o somáticas). Y que han progresado después de una terapia previa que incluía un nuevo agente hormonal.

La guía SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) de cáncer de próstata del 2020 (10), la guía ESMO (European Society of Medical Oncology) 2020 (11), así como la guía de la EAU (European Association of Urology) del 2021 (12), aconsejan el tratamiento con olaparib en aquellos enfermos en situación metastática resistente a la castración y que presenten mutaciones germinales o somáticas en los genes BRCA 1/2

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

El estudio PROFOUND no es un estudio para contestar esta pregunta de coste-oportunidad ya que la alteración molecular ya sea germinal o somática es intrínseca del huésped y del tumor. Está claro que es un fármaco es una opción terapéutica adicional para aquellos enfermos que tienen dicha alteración.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El estudio PROFOUND evidenció un importante beneficio de Olaparib frente al ARTA en términos de rPFS y de la Supervivencia Global. La incidencia de eventos 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 que con el tratamiento de control (ver Tabla 2). Los eventos adversos más comunes de cualquier grado fueron anemia, náuseas y fatiga o astenia con olaparib y fatiga o astenia con el tratamiento activo de control. Se observaron un total de 11 casos de embolia pulmonar (4% de los pacientes) en el grupo

olaparib, en comparación con 1 (1%) en el grupo de control; destacar que ninguno de ellos fue fatal. Tampoco se observaron síndromes mielodisplásicos o de leucemia mieloide aguda. Tres pacientes presentaron nuevos tumores primarios: 1 en el grupo del olaparib (glioma) y 2 en el grupo de control (cáncer gástrico y carcinoma urotelial). Hay que destacar que las muertes relacionadas con el tratamiento fueron del 4% en ambos grupos, pero las discontinuaciones e interrupciones del tratamiento fueron más importantes en el brazo de olaparib. Existe un abstract en el que se reporta mejoría de la calidad de vida. Tal como se ha mencionado previamente, en este estudio olaparib se asoció con un menor deterioro en el funcionamiento de la Calidad de vida relacionada con la salud a lo largo del tiempo en comparación con la segunda maniobra hormonal.

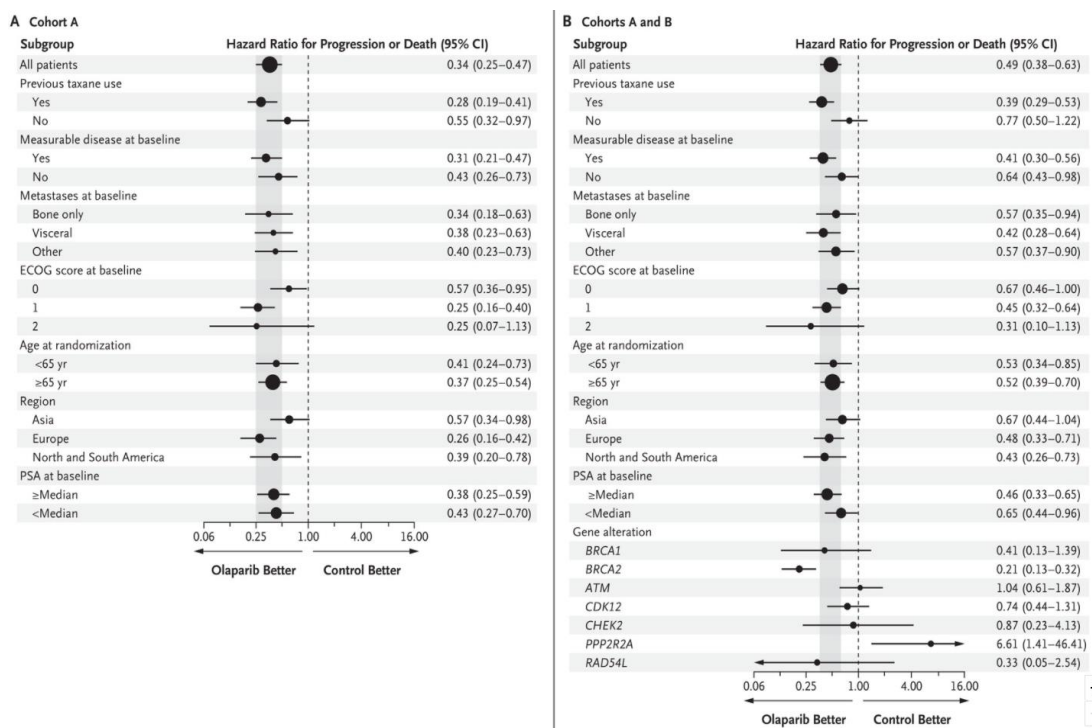
Table 2. Adverse Events in the Overall Population (Cohorts A and B).^{*}

Event	Olaparib (N=256)		Control (N=130)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	number (percent)			
Adverse event				
Any	244 (95)	130 (51)	114 (88)	49 (38)
Anemia†	119 (46)	55 (21)	20 (15)	7 (5)
Nausea	106 (41)	3 (1)	25 (19)	0
Fatigue or asthenia	105 (41)	7 (3)	42 (32)	7 (5)
Decreased appetite	77 (30)	3 (1)	23 (18)	1 (<1)
Diarrhea	54 (21)	2 (<1)	9 (7)	0
Vomiting	47 (18)	6 (2)	16 (12)	1 (<1)
Constipation	45 (18)	0	19 (15)	0
Back pain	35 (14)	2 (<1)	15 (12)	2 (2)
Peripheral edema	32 (12)	0	10 (8)	0
Cough	28 (11)	0	3 (2)	0
Dyspnea	26 (10)	6 (2)	4 (3)	0
Arthralgia	24 (9)	1 (<1)	14 (11)	0
Urinary tract infection	18 (7)	4 (2)	15 (12)	5 (4)
Interruption of intervention due to adverse event	115 (45)	NA	24 (18)	NA
Dose reduction due to adverse event	57 (22)	NA	5 (4)	NA
Discontinuation of intervention due to adverse event	46 (18)	NA	11 (8)	NA
Death due to adverse event	10 (4)	NA	5 (4)	NA

^{*} The table shows adverse events of any grade (≥10% of patients in either group) with corresponding adverse events of grade 3 or higher according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events and irrespective of attribution, dose modifications owing to adverse events, and dose discontinuations owing to adverse events.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo con los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Tal como podemos ver en la figura siguiente, el beneficio es en todos los subgrupos de enfermos siendo esta mucho más importante en la cohorte A tal como se refleja en los valores de los Hazard Ratio.



5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

El inhibidor de PARP, Olaparib, supone una nueva opción terapéutica para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración portadores de una mutación germinal o somática en BRCA1/2 y se sitúa como alternativa a la secuenciación hormonal o después de ARTA y quimioterapia con taxanos. Se trata del primer tratamiento basado en biomarcadores que ha demostrado beneficio en SLP por imagen y en supervivencia global con un impacto relativo en la calidad de vida.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El ensayo PROFOUND utilizó tratamiento activo como grupo control. No se analizaron en el ensayo las cargas económicas para el paciente y sus familiares ni el impacto del tratamiento en los cuidadores. No es posible determinar el impacto de Olaparib comparado con los ARTAs utilizados en cuanto a estos parámetros relacionados con el impacto en cuidadores o la carga económica de las familias. No debemos olvidar que Olaparib también es un fármaco oral, como es la terapia hormonal que se ha utilizado como rama control por lo que no se prevé un incremento de costes en relación con esta. Sin embargo, debido al mejor control de la enfermedad sí que es posible que los enfermos tengan menos ingresos hospitalarios y que esto impacte positivamente en sus cuidadores y en las cargas económicas.

A nivel familiar será obligado estudiar los familiares de aquellos enfermos que tengan alteraciones en la línea germinal. Lo que sí que supondrá un aumento de los recursos sanitarios.

c. **Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.**

No hay estudios de coste efectividad en nuestro medio. Considerando la aceptable toxicidad del fármaco y la ausencia de repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes, es poco probable que el tratamiento suponga un impacto relevante en el sistema sanitario más allá del coste económico directo del fármaco. Aunque no se descarta un aumento de fármacos de soporte oncológico como es la administración de hierro y eritropoyetina para compensar la anemia relacionada con el fármaco.

d. **Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.**

La estimación de enfermos candidatos a estos tratamientos se sitúa alrededor del 8-10% de todos los enfermos afectados de un CPRcm que son los que tienen alteraciones a nivel de BRCA 1/2. El beneficio del tratamiento no es despreciable ya que se sitúa alrededor de un HR de 0.42 a 0.59 para BRCA 1 y 2 respectivamente en cuanto a supervivencia comparativamente a la terapia hormonal.

5.8. **Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.**

En cuanto a información necesaria se hace imprescindible posicionar el fármaco en relación con las otras opciones terapéuticas disponibles como puede ser docetaxel y cabazitaxel. No parece debido a la PFS reportada con este fármaco que tenga que competir con radium y más tras el posicionamiento de este fármaco por el PRAC de la EMA. Sin embargo, será importante ver como se posicionan todos los fármacos desarrollados en resistente a la castración con su desplazamiento a situación de hormonosensible y/o localmente avanzado de alto riesgo así como con el advenimiento de la theragnosis.

6. CONCLUSIONES

En pacientes con adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración con mutación germinal o somática en BRCA 1/2 cuya enfermedad ha progresado al menos a una línea hormonal de nueva generación se recomienda tratamiento con Olaparib pues ha demostrado un incremento de la progresión radiológica por imagen y de la supervivencia global sin comprometer la calidad de vida del enfermo

Olaparib recibiría una calificación GRADO 3 de la ESMO dado que se trata de una terapia no curativa, con datos de eficacia evaluada en SLP, con beneficio en SG y sin empeoramiento en la Calidad de Vida.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Olaparib debe ser una de las opciones terapéuticas en los pacientes con un adenocarcinoma de próstata metastático resistente a la castración que presenten una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1 /2.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. (Acceso abril 2020).
2. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, 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, Miñana B, Gómez-Veiga F, 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. Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. BRCA 2 and other DDR Genes in Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2019 Mar 12;11(3):352.
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_es.pdf
6. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2091-2102.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2345-2357
8. Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Saad F et al. Health-related quality of life (HRQoL) for olaparib versus enzalutamide or abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations: PROfound. J Clin Oncol. 2020;38(15 Suppl) :abst 5539
9. T. Reason, C. McCrea, R. Hettle et al. Indirect treatment comparison of the efficacy of olaparib 300 mg tablets BID and cabazitaxel 25 mg/m² every 3 weeks plus daily prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 5051)
10. A. González del Alba, M. J. Méndez-Vidal, S. Vazquez et al. Clinical and Translational Oncology. CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020) <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02561-5>
11. C. Parker, E. Castro, K. Fizazi, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020. Vol 31 (9): 1119-1134.
12. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

9. DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

He proporcionado asesoramiento científico a:

Astellas Pharma, AstraZéneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, MSD Oncology, Novartis (AAA), Pfizer, Roche, Sanofi

He recibido pagos por presentaciones y asesoría de Bayer, Asofarma, Astellas, Janssen

He recibido fondos para investigación del centro:

AB Science, Aragon Pharmaceuticals, Arog Pharmaceuticals, INC, Astellas Pharma., Astrazeneca AB, Aveo Pharmaceuticals INC, Bayer AG, Blueprint Medicines Corporation, BN Immunotherapeutics INC, Boehringer Ingelheim España, S.A., Bristol-Myers Squibb International Corporation (BMS), Clovis Oncology, INC, Cougar Biotechnology INC, Deciphera Pharmaceuticals LLC, Exelixis INC, F. Hoffmann-La Roche LTD, Genentech INC, Glaxosmithkline, SA, Incyte Corporation, Janssen-Cilag International NV, Karyopharm Therapeutics INC., Laboratoires Leurquin Mediolanum SAS, Lilly, S.A., Medimmune, Millennium Pharmaceuticals, INC., Nanobiotix SA, Novartis Farmacéutica, S.A., Pfizer, S.L.U, Puma Biotechnology, INC, Sanofi-Aventis, S.A., SFJ Pharma LTD. II, Teva Pharma S.L.U.