

## 1. TÍTULO

Informe de evaluación de Akeega® (combinación de niraparib y acetato de abiraterona) en su indicación para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* (germinales o somáticas) en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

## 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) en pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) portadores de mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* tanto a nivel germinal como somático en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

La dosis recomendada de niraparib es de 200 mg una vez al día en combinación con acetato de abiraterona 1000 mg una vez al día y prednisona 5 mg dos veces al día, de forma continua. 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 5 mg dos veces al día de forma continua 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.

Se trata de una combinación de tratamiento que precisa la determinación previa de un biomarcador: alteraciones en los genes *BRCA1/BRCA2* (a nivel somático o germinal). Akeega® ha obtenido la aprobación por FDA (autorización regulada agosto de 2023) y por la EMA tras el informe positivo de la CHMP el 23 de febrero de 2023.

La magnitud del beneficio clínico según la escala ESMO-MCBS clasifica el tratamiento con niraparib + acetato de abiraterona como grado 3 en pacientes con CPRCm portadores de alteraciones en *BRCA1/BRCA2*.

## 3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre 2023

#### 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en varones, con una incidencia estimada en España de 29,002 nuevos casos en el año 2023. En nuestro país, supone la tercera causa de mortalidad por cáncer en hombres en nuestro país, por detrás del cáncer de pulmón y el colorrectal, habiendo producido más de 5,800 muertes a lo largo del año 2021<sup>1</sup>.

La gran mayoría de los tumores malignos de próstata se diagnostican en estadios localizados (~80%). Sin embargo, y a pesar de los tratamientos con intención curativa, como la prostatectomía o la radioterapia, alrededor del 30% de los pacientes terminarán presentando una recurrencia metastásica<sup>2,3</sup>. Dentro del cáncer de próstata avanzado, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) representa la etapa final y letal de la enfermedad. Diferentes tratamientos han demostrado beneficio en la supervivencia global de estos pacientes, entre los que se encuentran la quimioterapia (docetaxel<sup>4</sup>, cabazitaxel<sup>5,6</sup>), los inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos (acetato de abiraterona<sup>7,8</sup>, enzalutamida<sup>9,10</sup>), los radiofármacos (Radio-223<sup>11</sup>, <sup>177</sup>Lutecio-PSMA-617<sup>12</sup>) o los inhibidores de PARP (olaparib<sup>13,14</sup> y rucaparib<sup>15</sup>).

Es importante tener en cuenta que, de forma más reciente, el panorama de tratamiento del cáncer de próstata avanzado ha experimentado un cambio drástico, y muchos de los tratamientos que inicialmente estaban solamente disponibles en CPRCm, han demostrado su eficacia en etapas más tempranas de la enfermedad, como el cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)<sup>16-24</sup> o el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)<sup>25-27</sup>.

Sin embargo, a pesar de los avances y la aprobación de diferentes tratamientos para el CPRCm, las medianas de supervivencia global en esta etapa de la enfermedad oscilan entre los 15 y los 36 meses<sup>4-12</sup>. Dentro del CPRCm, los pacientes portadores de mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* constituyen un subgrupo con un curso más agresivo de la enfermedad. Varios estudios han puesto de manifiesto que, a nivel somático, aproximadamente el 30% de los pacientes con CPRCm presentan alteraciones en genes relacionados con la recombinación homóloga (HRR), de los cuales, *BRCA2* es el gen más frecuentemente alterado<sup>13,28-30</sup>. Estas alteraciones se asocian con un peor pronóstico y una menor supervivencia global. PROREPAIR-B, un estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo en pacientes con CPRCm demostró que los pacientes portadores de mutaciones germinales en *BRCA2* presentaban una supervivencia causa específica significativamente inferior en comparación con los no portadores (17,4 versus 33,2 meses, respectivamente; HR 2,10 [IC95% 1,07 - 4,10] p=0,027)<sup>31</sup>. Es por ello, que los pacientes portadores de estas alteraciones requieren un enfoque de tratamiento diferente.

Las alteraciones en genes HRR, en particular *BRCA1/BRCA2*, son un factor predictivo de respuesta a los inhibidores de PARP (iPARP) mediante el mecanismo de letalidad sintética<sup>32</sup>. Varios estudios han demostrado el beneficio de diferentes inhibidores de PARP en pacientes con CPRCm<sup>13-15,33</sup>. Sin embargo, estos estudios con iPARP en monoterapia se han llevado a cabo en pacientes previamente tratados con inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos, e incluso en algunos casos también con taxanos. Debido al mal pronóstico que presentan estos pacientes, es importante el desarrollo de estudios que demuestren la eficacia de los inhibidores de PARP en etapas más tempranas de la enfermedad.

Niraparib es un inhibidor selectivo de las enzimas PARP1 y PARP2 (cuya función está implicada en la reparación del ADN), ya aprobado en Europa en otras indicaciones, como el carcinoma de ovario, de trompa de Falopio y primario peritoneal<sup>34</sup>. En el ensayo fase II GALAHAD (NCT02854436), niraparib en monoterapia ha demostrado una tasa de respuestas objetivas del 34,2% en pacientes con CPRCm previamente politratados (≥2 líneas previas) portadores de alteraciones en *BRCA1/BRCA2*<sup>33</sup>.

## 5. EFICACIA

La eficacia de la combinación de niraparib con acetato de abiraterona y prednisona (AAP) en pacientes con CPRCm con mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* se ha analizado dentro del estudio MAGNITUDE<sup>35</sup>. Se trata de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el cual se ha comparado la combinación de niraparib + AAP frente a placebo + AAP. De forma previa a la aleatorización se realizó un pre-screening molecular, de tal manera que los pacientes se agrupaban en dos cohortes diferentes: HRR+ (*Homologous Recombination Repair*) y HRR-, en función de la presencia o ausencia, respectivamente, de alteraciones patogénicas germinales o somáticas, mono- o bialélicas en algunos de los siguientes genes relacionados con la reparación del ADN: *ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2* o *PALB2*. Este análisis se realizó en tejido tumoral, plasma y/o sangre/saliva. Para ser asignados en la cohorte HRR- los pacientes debían tener análisis tanto de tejido tumoral como de sangre (los pacientes con resultado negativo en plasma precisaban de confirmación mediante tejido tumoral).

Cabe resaltar que dentro del estudio existía una tercera cohorte de pacientes, abierta sin ciego, para evaluar la eficacia de los comprimidos de acción dual con niraparib y acetato de abiraterona (Akeega®) junto a prednisona, en pacientes HRR+, y cuyos resultados aún no han sido publicados.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CPRCm y estado funcional ECOG 0-1, en los cuales no estaban permitidos tratamientos sistémicos previos con inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos, quimioterapia, etc para la enfermedad resistente a castración. Sin embargo, sí estaba permitido que los pacientes hubieran comenzado tratamiento con AAP en primera línea de CPRCm en los 4 meses previos a la aleatorización. En aquellos casos en los que llevaran más de 2 meses con AAP era necesario descartar progresión bioquímica antes de la aleatorización. Estaba permitida la administración de tratamientos sistémicos en escenarios más tempranos de la enfermedad, tales como el cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) o el cáncer de próstata resistente a castración no metastásico (CPRCnm), aunque esta población, como se detalla posteriormente, apenas estaba representada en el estudio. No fueron elegibles pacientes que hubieran sido tratados previamente con inhibidores de PARP.

La aleatorización en cada cohorte se estratificó en base a la administración previa de docetaxel en CPHSm, la administración de inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos en CPHSm o CPRCnm y el inicio de AAP previo a la aleatorización. Dentro

de la cohorte HRR+, se estratificaron los pacientes con alteraciones en *BRCA1/2* versus alteraciones en otros genes del panel.

El objetivo principal del estudio fue analizar la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y como objetivos secundarios se analizaron el tiempo al inicio de quimioterapia, el tiempo a la progresión clínica y la supervivencia global. Se analizaron otros objetivos como el tiempo a la progresión por PSA, la tasa de respuestas globales y la calidad de vida de los pacientes (medida mediante cuestionario FACT-P, EQ-5D-5L y BPI-SF). El objetivo principal, la SLPr, se analizó primero en el grupo de pacientes *BRCA1/2* y posteriormente, de forma jerarquizada, en el total de pacientes HRR+. Los objetivos secundarios podrían ser analizados en la población HRR+ siempre y cuando la SLPr hubiera sido estadísticamente significativa. Para estos objetivos secundarios estaban a su vez previstos dos análisis intermedios y un análisis final, y para mantener el error alfa global, todos ellos estaban sujetos a un reparto del error alfa de forma secuencial y jerarquizada que no se concreta de forma detallada en las publicaciones disponibles hasta el momento de la realización de este informe.

En la cohorte HRR- estaba previsto un análisis intermedio de futilidad tras la inclusión de 233 pacientes (117 en el brazo de niraparib + AAP y 116 en el brazo de placebo + AAP) con alrededor de 125 eventos observados. Se evaluó un objetivo compuesto por supervivencia libre de progresión radiológica y/o progresión por PSA (lo que ocurriera primero). En este análisis no se observó beneficio de la combinación de niraparib + AAP frente a placebo + AAP (HR 1,09; IC95% 0,75-1,57), por lo que se declaró la futilidad del tratamiento en la cohorte HRR-, que fue cerrada en base a la recomendación de un Comité Independiente.

Los resultados reportados a continuación se refieren a la **cohorte de pacientes HRR+**: Se realizó screening molecular a 2.984 pacientes, y finalmente se incluyeron un total de 423 pacientes, 212 en la rama de niraparib + AAP y 211 en la rama control de placebo + AAP. Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, aunque el porcentaje de pacientes con metástasis viscerales (24,1 vs 18,5%), metástasis óseas (86,3 vs 80,6%), estado funcional ECOG 1 (38,7 vs 30,8%) y el porcentaje de pacientes metastásicos al diagnóstico (59,9 vs 50,2%) eran ligeramente mayores en el brazo experimental de niraparib + AAP. Solamente un 3% de pacientes habían recibido previamente tratamiento con inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos en CPHSm o CPRCnm. Alrededor del 20% de los pacientes habían recibido tratamiento con taxanos en CPSHm. Un 23% de los pacientes habían comenzado tratamiento con AAP en primera línea de CPRCm en los 4 meses previos a la aleatorización.

En el screening molecular, los genes más frecuentemente alterados fueron *BRCA2* (41,1%), *ATM* (20,1%) y *CHEK2* (9%). El resto de las mutaciones se distribuyeron de la siguiente manera: *BRCA1* (3,8%), *CDK12* (3,1%), *PALB2* (2,8%), *FANCA* (2,6%), *BRIP1* (1,9%) y *HDAC2* (1,2%).

Tras una mediana de seguimiento de 18,6 meses<sup>35</sup>, la mediana de SLPr en el subgrupo de pacientes portadores de alteraciones *BRCA1/2* fue de 16,6 meses en el brazo de niraparib + AAP frente a 10,9 meses en el brazo de placebo + AAP (HR 0,53; IC95% 0,36-0,79; p=0,001) (Figura 1). De igual manera, la SLPr fue significativamente superior para el grupo de niraparib + AAP en comparación con placebo + AAP cuando se analizaron en conjunto todos los pacientes HRR+ (16,5 vs 13,7 meses, HR 0,73; IC95% 0,56-0,96, p=0,022) (Figura 2). Sin embargo, cuando de este grupo HRR+ se excluyeron los

pacientes con alteraciones en *BRCA1/2*, no se observaron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (HR 0,99; IC95% 0,68-1,44), lo que sugiere que el mayor beneficio de la combinación de niraparib + AAP en SLPr se obtiene en los pacientes *BRCA1/2*<sup>36</sup>. Se llevó a cabo un análisis preespecificado exploratorio gen por gen (excluyendo alteraciones *BRCA1/2*). Dada la baja prevalencia de algunas alteraciones, se combinaron genes en grupos funcionales, observando que en los pacientes con alteraciones en la vía de la Anemia de Fanconi (*BRIP1*, *FANCA* y *PALB2*) y en genes de la recombinación homóloga (*CHEK2*, *HDAC2*) existía beneficio en todos los objetivos<sup>37</sup>. Aunque se trata de un análisis exploratorio, y se debe tener en cuenta la baja prevalencia de estas otras alteraciones, sugiere un posible beneficio de la combinación de niraparib + AAP en pacientes con alteraciones más allá de *BRCA1/2*.

En el segundo análisis intermedio<sup>36</sup>, el beneficio de niraparib + AAP en el grupo de pacientes HRR+ se ha demostrado en otros objetivos secundarios y exploratorios, como el tiempo al inicio de quimioterapia (mediana no alcanzada en ninguno de los dos brazos de tratamiento; HR 0,67; IC95% 0,47-0,94; p=0,02) y el tiempo a la progresión clínica sintomática (mediana no alcanzada para niraparib + AAP vs 30,6 meses para placebo + AAP; HR 0,60; IC95% 0,42-0,84; p=0,003). En el análisis exploratorio de la población *BRCA1/2*, también se observó beneficio en el tiempo al inicio de quimioterapia (mediana no alcanzada para niraparib + AAP vs 27,3 meses para placebo + AAP; HR 0,56; IC95% 0,35-0,90; p=0,01) y en el tiempo a la progresión clínica sintomática (mediana no alcanzada para niraparib + AAP vs 23,6 meses para placebo + AAP; HR 0,54; IC95% 0,35-0,85; p=0,007) (ver tabla 1).

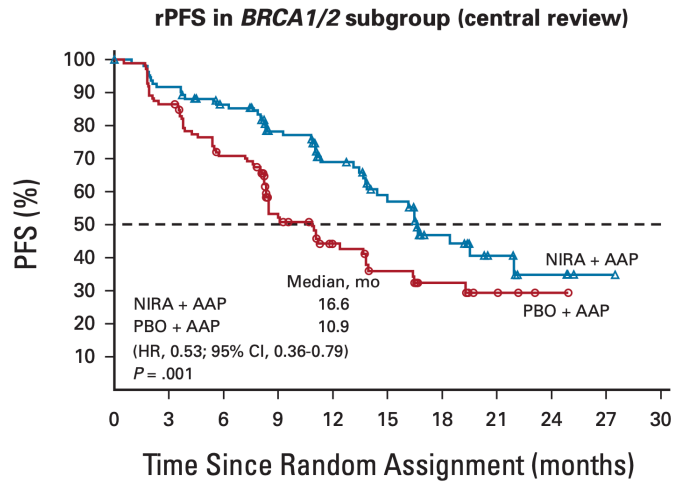
En el tiempo a la progresión por PSA, se observó beneficio de niraparib + AAP sobre placebo + AAP tanto en la cohorte global de pacientes HRR+ (18,5 vs 9,3 meses, HR 0,57; IC95% 0,43-0,76; p<0,001) como en el subgrupo de pacientes *BRCA1/2* (18,4 vs 9,2 meses, HR 0,48; IC95% 0,33-0,70; p<0,001). La tasa de respuestas objetivas fue también superior para el brazo de niraparib + AAP en pacientes HRR+ (59,7% vs 28,1%, p<0,001) y en pacientes *BRCA1/2* (51,8% vs 31,3%, p=0,04).

La calidad de vida reportada a través del cuestionario FACT-P a lo largo del tiempo fue similar en ambos grupos de tratamiento (Figura 3). No se encontraron diferencias en los dos brazos de tratamiento en el tiempo al deterioro en la calidad de vida medido por este mismo cuestionario (FACT-P) (p=0,714).

De forma reciente se ha publicado el análisis final de supervivencia global en la población *BRCA1/2*<sup>38</sup>. Con una mediana de seguimiento de 35,9 meses, la mediana de supervivencia global fue superior para el brazo de niraparib + AAP en comparación el brazo de placebo + AAP, sin alcanzar la significación estadística (30,4 meses versus 28,6 meses, respectivamente; HR 0,78; IC95% 0,55-1,12; p=0,182). En el análisis multivariante pre-planificado, incluyendo factores pronósticos preestablecidos, se ha observado beneficio en la supervivencia global en este subgrupo de pacientes (*BRCA1/2*), alcanzando, en este caso, la significación estadística (HR 0,66; IC95% 0,46-0,94; p=0,023). Se debe tener en cuenta que, en el momento de este análisis, un mayor porcentaje de pacientes habían interrumpido el tratamiento debido a la progresión en el brazo de placebo + AAP en comparación con niraparib + AAP (76,8% vs 53,1%, respectivamente). Además, se registró que una elevada proporción de estos pacientes (placebo + AAP) habían recibido inhibidores de PARP (33,7%) o platino (9,3%) tras la progresión.

	<b>HRR+ (N=423)</b>		<b>BRCA1/2 (N=174)</b>	
	<b>Nira + AAP (N=212)</b>	<b>Pbo + AAP (N=211)</b>	<b>Nira + AAP (N=86)</b>	<b>Pbo + AAP (N=88)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión radiológica</b>				
Medianas	16,5	13,7	16,6	10,9
HR; IC95%	0,73; 0,56-0,96 p=0,022		0,53; 0,36-0,79 P=0,001	
<b>Tiempo al inicio de quimioterapia</b>				
Medianas	NA	NA	NA	27,3
HR; IC95%	0,67; 0,47-0,94 p=0,02		0,56; 0,35-0,90 P=0,01	
<b>Tiempo a la progresión clínica / sintomática</b>				
Medianas	NA	30,6	NA	23,6
HR; IC95%	0,60; 0,42-0,84 p=0,003		0,54; 0,35-0,85 P=0,007	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
Pacientes (%)	59,7	28,1	51,8	31,3
RR	2,13		1,66	

**Tabla 1: Objetivo principal: Supervivencia libre de progresión radiológica en la cohorte HRR+ y BRCA1/2. Objetivos secundarios: tiempo al inicio de quimioterapia, tiempo a la progresión clínica/sintomática y tasa de respuesta objetiva en la cohorte de pacientes HRR+ y BRCA1/2.**

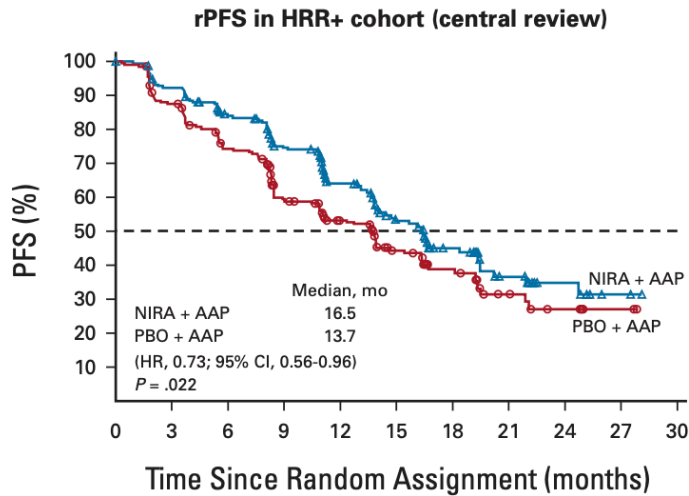


No. at risk:

NIRA + AAP	113	103	90	65	45	31	18	9	4	1	0
PBO + AAP	112	97	77	43	28	20	11	5	2	0	0

**Figura 1: Supervivencia libre de progresión radiológica en el grupo de pacientes portadores de alteraciones en BRCA1/BRCA2**

AAP, abiraterone acetate plus prednisone; HR, Hazard ratio; NIRA, niraparib; PBO, placebo; rPFS, radiographic progression-free survival.

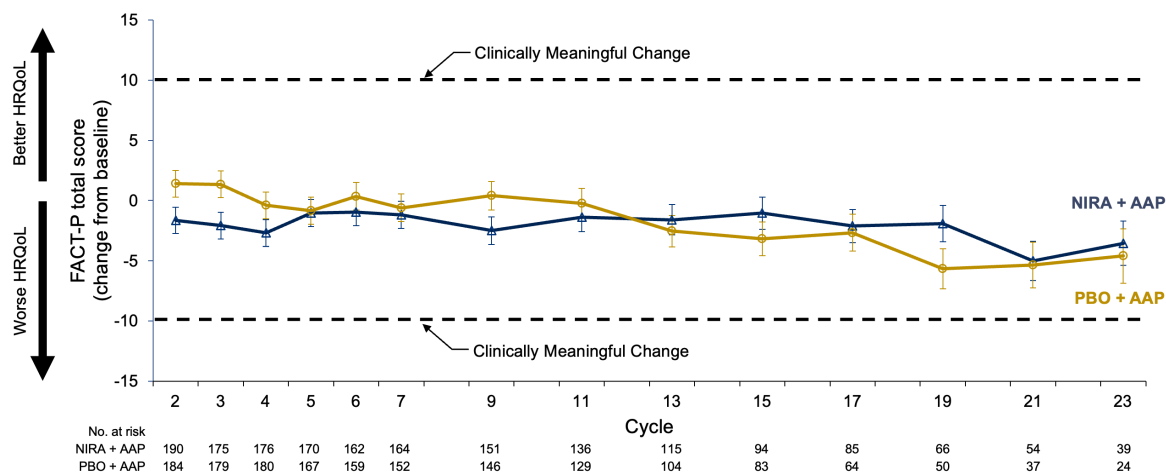


No. at risk:

NIRA + AAP	212	192	167	129	96	64	45	21	10	2	0
PBO + AAP	211	182	149	102	78	53	35	15	9	2	0

**Figura 2: Supervivencia libre de progresión radiológica en la población total de pacientes HRR+.**

AAP, abiraterone acetate plus prednisone; HR, Hazard ratio; HRR, homologous recombination repair; NIRA, niraparib; PBO, placebo; PFS, progression-free survival; rPFS, radiographic progression-free survival.



**Figura 3: Calidad de vida a través de la escala FACT-P en el estudio MAGNITUDE.**

AAP, abiraterone acetate + prednisona/prednisolone; BM, biomarker; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HRQoL, health-related quality of life; HRR, homologous recombination repair; NIRA, niraparib; PBO, placebo.

## 6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad del estudio MAGNITUDE, la incidencia de eventos adversos de grado  $\geq 3$  fue del 72,2% en el grupo de niraparib + AAP frente al 49,3% en el grupo de placebo + AAP. El evento adverso (EA) de grado 3 más frecuente en el grupo de niraparib + AAP fue la anemia (28,3% vs 7,6% para niraparib + AAP vs placebo + AAP, respectivamente), mientras que en el grupo de placebo + AAP el EA grado 3 más frecuente fue la hipertensión arterial (14,6% vs 12,3% para niraparib + placebo vs placebo + AAP, respectivamente). Fue necesario realizar soporte transfusional para la anemia en un 27,4% de pacientes en el brazo de niraparib + AAP frente a un 5,2% en el de placebo + AAP<sup>36</sup>. Otros EA grado 3/4 a destacar fueron toxicidades hematológicas como la trombocitopenia (6,6% vs 2,4%) y la neutropenia (6,6% vs 1,4%) para los brazos de niraparib + AAP vs placebo + AAP, respectivamente. Se observaron 4 casos (1,9%) de tromboembolismo pulmonar en la rama de niraparib + AAP y dos casos (0,9%) en la de placebo + AAP<sup>36</sup>.

La tasa de reducciones de tratamiento secundaria a EA fue superior en el brazo de niraparib + AAP (20,3%) en comparación con el brazo de placebo + AAP (3,8%), en su gran mayoría debidas a anemia (13,2%). La tasa de discontinuaciones de tratamiento secundarias a EA fue del 10,8% vs 4,7% para el brazo de niraparib + AAP frente a placebo + AAP, respectivamente. (NOTA: en ambos casos, reducciones de dosis y discontinuaciones de tratamiento, los porcentajes se refieren al tratamiento con niraparib/placebo, no de abiraterona o prednisona).

Es importante destacar que los pacientes con reducciones de dosis presentaron una supervivencia libre de progresión radiológica similar a la de la población global (HR 0,72; IC95% 0,53-0,97 vs HR 0,70; IC95% 0,46-1,08, respectivamente).

Se documentaron un 5,2% de muertes relacionadas con eventos adversos en el grupo de niraparib + AAP (11 pacientes) y un 3,3% (7 pacientes) en el grupo de placebo + AAP.



Las infecciones tipo COVID-19 y neumonía (responsables del fallecimiento de 7 pacientes en el brazo de niraparib + AAP y 2 pacientes en el brazo de placebo + AAP) y los eventos cardiológicos (2 y 3 pacientes en el brazo de niraparib + AAP vs placebo + AAP, respectivamente) fueron las causas más frecuentes. Solamente una muerte en cada brazo fue clasificada como relacionada con el tratamiento.

Se destaca que durante el seguimiento no se han detectado casos de síndrome mielodisplásico o leucemia aguda en el brazo de niraparib + AAP.

	<b>Nira + AAP (N=212) n (%)</b>	<b>Placebo + AAP (N=211) n (%)</b>
Cualquier evento adverso	211 (99,5%)	203 (96,2%)
Eventos adversos $\geq 3$	153 (72,2%)	104 (49,3%)
Reducción de dosis por EA*	43 (20,3%)	8 (3,8%)
Retirada de tratamiento por EA*	23 (10,8%)	10 (4,7%)

\*En ambos casos se refiere al número de pacientes con reducciones o retiradas de niraparib/placebo, no abiraterona o prednisona.

**Tabla 2: Eventos adversos en ambas ramas de tratamiento dentro del estudio MAGNITUDE.**

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Akeega® es el primer comprimido de acción dual (combinación de niraparib y acetato de abiraterona) disponible para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPRCm portadores de alteraciones en los genes *BRCA1/BRCA2*. Los datos correspondientes a la cohorte de pacientes dentro del estudio MAGNITUDE que recibieron este comprimido de acción dual aún no se han reportado, por lo que se aplica la escala de beneficio clínico a los datos reportados de la administración de niraparib + acetato de abiraterona como dos fármacos por separado.

Dado que el estudio MAGNITUDE evalúa la eficacia de un tratamiento con intención no curativa y su objetivo principal es la supervivencia libre de progresión radiológica, para analizar el beneficio clínico según la escala ESMO-MCBS debe emplearse el formulario 2b. Teniendo en cuenta el cumplimiento del objetivo principal del estudio (SLPr) para la población *BRCA1/2*, con un beneficio en SLPr tanto de forma inicial (con un aumento de SLP  $\geq 1,5$  meses y límite inferior del IC95% basado en la HR de SLPr  $\leq 0,65$ ), como sostenido a largo plazo (beneficio  $\geq 10\%$  a los 24 meses), y considerando la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global, la magnitud de beneficio clínico según la escala MCBS de ESMO es grado 3 para pacientes *BRCA1/2*.

Se documentaron un 5,2% de muertes relacionadas con eventos adversos en el grupo de niraparib + AAP frente a un 3,3% en el grupo control. A pesar de que esto supone >2% de muertes relacionadas con el tratamiento experimental frente al tratamiento control, se debe tener en cuenta que un alto porcentaje de las muertes estuvieron relacionadas con COVID (7 pacientes en el brazo de niraparib + AAP). Presumiblemente, y tras el acceso de toda la población a la vacunación de SARS-CoV-2, esto no debería suponer un problema en la actualidad. El porcentaje de muertes por eventos cardiovasculares fue similar en ambos grupos de tratamiento.

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A pesar de los avances acontecidos en los últimos años en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado, existen pacientes, como son los portadores de alteraciones en los genes *BRCA1/BRCA2* que presentan un pronóstico particularmente desfavorable<sup>31</sup>. Por consiguiente, estos pacientes precisan un manejo terapéutico diferente. Los inhibidores de PARP, mediante el mecanismo de letalidad sintética, han demostrado eficacia en pacientes con alteraciones en la vía de la recombinación homóloga (entre las que se encuentran *BRCA1/BRCA2*). Diferentes estudios han demostrado el beneficio de los inhibidores de PARP en monoterapia en pacientes con CPRCm tras progresión a otras líneas de tratamiento (inhibidores de la señalización de andrógenos +/- taxanos)<sup>13-15</sup>.

Existen datos limitados 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<sup>39,40</sup> (induciendo un fenotipo HRR deficiente) y que PARP1, a su vez, está relacionado con la transcripción dependiente del receptor de andrógenos (la inhibición de PARP1 disminuye la señalización del RA)<sup>41</sup>.

De forma reciente se han publicado los resultados de 3 ensayos clínicos fase III en los cuales se ha analizado la combinación de diferentes inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos con diferentes inhibidores de PARP en primera línea de CPRCm<sup>35,42-43</sup> (PROpel, MAGNITUDE y TALAPRO-2). El estudio MAGNITUDE es el único diseñado para analizar el beneficio de esta combinación en población portadora de alteraciones en genes relacionados con la recombinación homóloga (HRR+) frente a no portadores (HRR-). A diferencia del MAGNITUDE, en los estudios PROpel<sup>38</sup> y TALAPRO-2<sup>39</sup> se incluyeron pacientes no seleccionados por las alteraciones en genes HRR (*all-comers*). En ambos estudios se analizaron o bien de forma retrospectiva (PROpel) o prospectiva (TALAPRO-2) alteraciones en genes HRR, pero la randomización de pacientes fue independiente de este resultado. Tanto el PROpel como el TALAPRO-2 han demostrado un beneficio en SLPr en *all-comers* para las combinaciones de olaparib +

AAP y talazoparib + enzalutamida, respectivamente. Sin embargo, en el análisis de subgrupos de ambos estudios, los pacientes que obtienen mayor beneficio son los portadores de alteraciones en genes HRR, principalmente los *BRCA2*.

Es importante considerar que, aunque la combinación de niraparib y AAP se presenta como un tratamiento atractivo para una población con un pronóstico desfavorable, como son los pacientes con alteraciones en *BRCA1/BRCA2*, las posibilidades en la práctica clínica real de ofrecer esta combinación están limitadas debido al panorama de tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Actualmente, la práctica totalidad de los pacientes que lleguen a la fase de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, habrán recibido previamente un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos o bien en el escenario de CPHSm, con las combinaciones de dobles (TDA + inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos) o tripletes (TDA + docetaxel + inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos); o bien en el escenario de CPRCnm, con las combinaciones de TDA + inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos. Estas poblaciones, como se ha comentado previamente, estaban escasamente representadas en los estudios MAGNITUDE, PROpel y TALAPRO-2. Por lo tanto, no disponemos de datos sobre la eficacia que pueden aportar estas combinaciones (iPARP + inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos) tras progresión a otro inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos. Esto es relevante, teniendo en cuenta que existen estudios que han demostrado el beneficio de iPARP en monoterapia en este subgrupo de pacientes<sup>15</sup>.

Aunque se trata de un objetivo secundario del estudio MAGNITUDE, se debe considerar también la ausencia de beneficio desde un punto de vista estadístico en la supervivencia global en la población *BRCA1/2* (30,4 meses para niraparib + AAP frente a 28,6 meses para placebo + AAP, HR 0,78; IC95% 0,55-1,12). Sin embargo, en un análisis multivariante pre-planificado incluyendo factores pronósticos, sí se observó beneficio a favor de niraparib + AAP en la población *BRCA1/2* (HR 0,66; IC95% 0,46-0,94).

Por tanto, dado el pronóstico desfavorable que presentan los pacientes con alteraciones *BRCA1/BRCA2*, se propone, el uso de la combinación de niraparib + acetato de abiraterona (Akeega®) en su indicación para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* (germinales o somáticas). No obstante, deben tenerse en cuenta las limitaciones anteriormente expuestas, principalmente derivadas del empleo en líneas previas de inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos, y de la ausencia de demostración en este estudio de un claro impacto en la supervivencia global.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2023; Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ISBN:978-84-09-48173-6.  
[https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
2. Graham J, Baker M, Macbeth F, Tittshall V, Guideline Development G. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7644):610-2.
3. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Urology Units AEdU, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E701-6.

4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
6. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-18.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
12. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103.
13. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102.
14. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-57.
15. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-32.
16. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
17. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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(10024):1163-77.
18. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
19. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
20. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
21. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, 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):2974-86.
22. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.
23. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-42.
24. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Flechon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-

sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-707.

25. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-18.

26. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.

27. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235-46.

28. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-28.

29. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.

30. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.

31. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):490-503.

32. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-8.

33. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN, Jr., 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;23(3):362-73.

34. European Medicines Agency. EMA/505047. EMEA/H/C/004249.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zejula-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zejula-epar-medicine-overview_en.pdf)

35. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41:3339-3351.

36. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol*. 2023 Sep;34(9):772-82.

37. Sandhu S, Attard G, Olmos D, Efstathiou E, Castro E, Rathkopf DE, et al. Gene-by-gene analysis in the MAGNITUDE study of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol*, 2022. 40. 16\_suppl.5020.

38. Chi KN, Castro E, Attard G, Smith MR, Sandhu S, Efstathiou E, et al. Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE. *Annals of Oncology*. 2023 34(suppl\_2): S1254-S1335.

39. 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;8(1):374.

40. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal*, 2017;10(480):eaam7479.

41. 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; 2(12):1134-1149.

42. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loreda E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med Evid*, 2022;1(9).

43. Agarwal N, Azad A, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line

(1L) treatment in patients (pts9 with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol, 2023; 41. 6\_suppl. LBA17.

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Janssen, Astellas, Roche, Sanofi, Bayer, IPSEN, Novartis, MSD, BMS, Merck, Advanced Accelerator Applications (AAA).