

## **INTRODUCCIÓN**

### **Apertura del locutor:**

Bienvenido a CME on ReachMD. Esta actividad de siete partes, titulada Contienda entre las perspectivas globales sobre las asociaciones de inhibidores de PARP en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico: la integración europea frente a la estadounidense en la práctica ha sido elaborada por AXIS Medical Education y cuenta con el apoyo de una subvención educativa de Pfizer. Antes de comenzar esta actividad, asegúrese de leer las declaraciones de divulgación y los objetivos de aprendizaje.

Con ustedes el Dr. Neeraj Agarwal

### **Dr. Agarwal:**

Tres asociaciones de inhibidores de PARP fueron autorizadas por la FDA en 2023 como tratamiento de primera línea del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico y dos asociaciones están autorizadas en Europa. ¿Cómo, por qué y en qué poblaciones de pacientes debemos utilizarlas? Esto es CME on ReachMD, y hoy analizamos algunas cuestiones muy importantes con respecto al uso de tratamientos con asociación de inhibidores de PARP.

Soy el Dr. Neeraj Agarwal. Soy oncólogo genitourinario y profesor de Medicina en el Instituto Oncológico Huntsman de la Universidad de Utah, en Salt Lake City (Estados Unidos).

En la actividad de hoy, inspirada en la Copa Ryder, nuestros expertos oncólogos y urólogos responderán a preguntas relacionadas con el uso de asociaciones de inhibidores de PARP en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en un debate al estilo "Contienda", en el que se evaluarán las perspectivas estadounidense y europea sobre los últimos avances en este campo.

## **PRIMER TEMA: MECANISMO DE ACCIÓN**

### **Dr. Agarwal:**

Así pues, en primer lugar, preparemos el terreno para el debate estilo Contienda repasando brevemente el mecanismo de acción y la justificación de las asociaciones de inhibidores de PARP en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Así que Elena, me gustaría empezar con usted. Si pudiera explicarnos el mecanismo de acción de los tratamientos dirigidos contra el RA, y luego puedo hablar del mecanismo de acción de los inhibidores de PARP y de la justificación de asociarlos.

### **Dra. Castro:**

Sí, actualmente disponemos de inhibidores de la señalización del receptor androgénico con dos mecanismos de acción. Uno es el acetato de abiraterona, que inhibe la biosíntesis de andrógenos mediante la inhibición de uno de los citocromos implicados en su producción y también tenemos inhibidores directos del receptor de andrógenos, es decir, enzalutamida, apalutamida, darolutamida. Y lo que hacen es competir con el ligando del receptor de andrógenos, y también afecta a la internalización del receptor de andrógenos en el núcleo e interrumpir también la transcripción de algunos genes regulados por el RA.

### **Dr. Agarwal:**

Excelente. En cuanto a los inhibidores de PARP, sabemos que ya están autorizados en el ámbito del CPRCm como olaparib y rucaparib, y ahora tenemos tres asociaciones más autorizadas en el ámbito del tratamiento de CPRCm de primera línea. La enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa es una enzima clave necesaria para reparar las mutaciones de reparación del ADN monocatenario. Ahora bien, si PARP flaquea, se produce la rotura de una hebra del ADN, se convierte en rotura de las dos hebras, y cuando eso sucede, estas células de cáncer de próstata son reparadas rápidamente por las mutaciones de reparación por recombinación homóloga. Ahora, si hay un problema con las mutaciones de reparación por recombinación homóloga, ya sea en forma de una mutación como la mutación de los genes BRCA1/BRCA2, o muchas otras mutaciones, o inducimos algún tipo de vulnerabilidad en las células al añadir otro fármaco sinérgico, u otro fármaco que coopere con los inhibidores de PARP. Al permitir que no se repare la rotura de una hebra, después de que se convierta en rotura de doble hebra, lo llamamos letalidad sintética, lo que significa que si PARP se inhibe en aquellas circunstancias en las que una rotura de doble hebra ya ha ocurrido o no se permite que se repare, entonces básicamente significa que las células reparan su ADN por un mecanismo ineficiente, conocido como unión de extremos no homólogos, lo que conduce básicamente a un ADN defectuoso, que no es compatible con la supervivencia de las células. En este caso, las células de cáncer de próstata. Ahora hay algunos inhibidores de PARP que también pueden atrapar la PARP en la forma de replicación, y luego pueden acentuar aún más los defectos generales de reparación del ADN, o la acumulación de defectos de reparación del ADN.

Entonces, ¿por qué los asociamos? Los datos preclínicos han demostrado que cuando las células del cáncer de próstata son atacadas por los inhibidores del RA, aumenta la PARP. En una forma simple de explicar que, como la PARP aumenta para básicamente salvar las células de morir después de ser golpeadas por los inhibidores del RA. Así pues, la inhibición del RA conduce a un aumento de la PARP. Y cuando inhibimos la PARP, eso conduce a la disminución del receptor de andrógenos. Así que cuando se asocian, eso básicamente produce la inhibición cooperativa de ambos RA y PARP, que conduce básicamente a la reparación del ADN ineficiente, lo que conduce a la acumulación de roturas de ADN en las células, lo que puede interferir con su supervivencia.

Así que creo que la conclusión para la audiencia es que la inhibición del RA y la inhibición de PARP pueden unirse para aumentar la vulnerabilidad de las células de cáncer de próstata y atacar los inhibidores del receptor de andrógenos.

Muy bien, empecemos con nuestra Contienda. En la primera contienda, hablemos de biomarcadores.

## **CONTIENDA 1: BIOMARCADORES**

### **Dr. Shore:**

Nuestra primera pregunta es, ¿cómo podemos personalizar la biterapia de inhibidores de PARP con el uso de biomarcadores? Empezaré por la perspectiva estadounidense.

Las pruebas son importantes. Y creo que muchos de nosotros, yo mismo y mi amigo, el Dr. Merseburger, hemos estado promoviendo que los urólogos realicen pruebas tempranas. Ahora mismo, sabemos que la inmensa mayoría de los urólogos, especialmente en el ámbito extrahospitalario, no indican pruebas. Y si lo hacen, normalmente indican solo una, que suele ser la de estirpe germinal. Rara vez somáticas, pero a veces solo realizan una somática y no la de estirpe germinal. Y esto es importante porque las pruebas de estirpe germinal tienen implicaciones para los miembros de la familia. El acceso a los tejidos plantea algunas dificultades. La estirpe germinal es fácil. Es un simple análisis de sangre o un frotis bucal. El tejido somático o tumoral, normalmente me gusta obtenerlo pronto cuando hay enfermedad metastásica sensible, no espero a que sea resistente, porque quiero utilizar el tejido de la biopsia de próstata del banco con una muestra de la prostatectomía para asegurarme de que ese tejido sea viable, que no se haya degradado. Y puedo realizar una evaluación de alteraciones genéticas si no puedo, y si no puedo realizar una biopsia de la metástasis con mis colegas de radiología intervencionista, haré biopsias líquidas, el ADNtc.

Trabajo en colaboración con todos mis compañeros de urooncología y mis compañeros de oncología médica. Y siempre ofrecemos educación genética. No siempre tiene que haber un asesor genético certificado. Si hay uno, me parece genial. Dr. Merseburger, ¿podría repasar las diferencias en las prácticas europeas en los puntos que he expuesto?

**Dr. Merseburger:**

Dr. Shore, sí, claro que sí.

Y estoy totalmente de acuerdo en que los biomarcadores desempeñan un papel crucial en la personalización del tratamiento con esos inhibidores de PARP y las asociaciones, especialmente en este contexto del tratamiento del CPRCm. Y creo que hay varias formas en las que los biomarcadores pueden aplicarse al tratamiento personalizado en esas asociaciones de inhibidores de PARP. Nos hemos centrado precisamente en las deficiencias de reparación del ADN, el gen BRCA y también en otros genes. Por lo tanto, también podemos realizar perfiles genómicos completos más allá de las mutaciones del BRCA. Tenemos la HRD, la prueba de la deficiencia de recombinación homóloga, y también consideramos la estratificación de los pacientes, la monitorización de la respuesta al tratamiento con biomarcadores en el futuro, y la selección de la biterapia para el mecanismo resistente al tratamiento, posiblemente en el futuro. Esto es muy emocionante.

**Dr. Shore:**

En cuanto a la cuestión de las biopsias de tejidos frente a las de líquidos. Así que primero, para ser muy claros, para la estirpe germinal o el riesgo hereditario, es un análisis de sangre muy simple, extremadamente preciso con un perfil validado. O se puede hacer un frotis bucal, una prueba de saliva como se suele llamar, no se necesita tejido tumoral. Y es una prueba importante porque tiene implicaciones para la familia del paciente y los hermanos del paciente, y los hijos de los hermanos de ese paciente. Y su costo ha bajado drásticamente en la última década.

En cuanto a la somática, la gente suele decir que el problema es el tejido. Creo que nos gusta tener suficiente tejido tumoral, células tumorales con un número adecuado de núcleos, para analizar el ADN y el ARN dependiendo del tipo de prueba que se esté realizando. Pero al fin y al cabo, el tejido es genial, tanto si se trata de una biopsia de próstata de banco, como de una muestra de prostatectomía, o de biopsias de las metástasis de tejidos blandos, lesiones hepáticas e incluso, ocasionalmente, lesiones óseas. Y uno puede remontarse 5 años, incluso a veces más de 10, y el tejido sigue siendo viable. Depende de cuánto había, del tejido tumoral y de cómo se conservó.

“Pero en aquellos casos en los que [el tejido tumoral] no está accesible, no se lo conservó de manera adecuada, no se puede seguir adelante con una biopsia de la metástasis, por lo que, una simple extracción de sangre funciona bien”. Y hay aproximadamente, la mayoría estaría de acuerdo que tiene un 80 % de concordancia con el tejido; no es del 100 %, es de alrededor del 80 %. Y hay algunos problemas relacionados con los falsos positivos y los falsos negativos. Pero, en general, es sin duda la segunda mejor opción si no se puede acceder al tejido propiamente dicho.

**Dr. Merseburger:**

Así que probablemente en el 90 % de los países del mundo, cuando se trata de la enfermedad metastásica, el urólogo deriva a los oncólogos médicos, excepto Japón, Alemania, y algunas partes de Austria y Suiza, donde el urólogo está capacitado y también puede y tiene permitido tratar hasta la muerte. Por lo tanto, segunda y

tercera línea para el CPRCm con la excepción del tratamiento con radioligandos, que lo realiza un experto en medicina nuclear. Así que el resto, como el tratamiento sistémico, docetaxel, cabazitaxel, está y puede estar en manos del urólogo en Alemania, Japón y algunas partes de Suiza y Austria.

**Dr. Shore:**

Sí, creo que es una evolución muy interesante. En Estados Unidos tenemos hospitales especializados en cáncer de próstata, o lo que a veces llamamos centros de excelencia. Como decía Axel, siguiendo el ejemplo alemán, japonés, austriaco, suizo, y dejando de pensar en el urólogo, el urooncólogo, como un oncólogo quirúrgico, algunos dirían un procedimentalista que hace estrictamente cirugía, pero adquiriendo una experiencia y un compromiso con los tratamientos sistémicos. Esto incluiría la bi o triterapia para el CPHSm y, por supuesto, la primera, segunda y tercera línea, e incluso la cuarta línea, para el CPRCm. "Desde mi punto de vista, se trata simplemente de asegurarse de que el paciente reciba toda la información adecuada y tenga todas las oportunidades para tomar esa importantísima decisión compartida entre médico y paciente".

**Dr. Merseburger:**

No puedo más que hacerme eco y quizá añadir una breve frase. Creo que son comentarios muy, muy buenos y acertados. Y cuando el campo está avanzando hacia la intensificación del tratamiento en el entorno perioperatorio, necesitamos al urólogo a bordo, y es por eso que creo que es un excelente enfoque del Dr. Shore de que el urólogo adquiera experiencia sobre la hormonoterapia novedosa y más con el fin de que también pueda hacer frente a los efectos secundarios, la toma de decisiones compartida con el paciente y el cuidador. Por lo tanto, creo que esto es muy importante cuando se trata del tratamiento neoadyuvante, adyuvante, y el de rescate temprano como acabamos de aprender de los ensayos de tratamiento con NHT y la recidiva bioquímica.

Así que, queridos colegas, creo que es muy importante, como hemos aprendido en este módulo, que los urólogos y los oncólogos médicos realmente trabajen juntos e informen muy bien al paciente y a los cuidadores para asegurar el mejor tratamiento y los mejores resultados, resultados clínicos, y en el futuro, con suerte, un beneficio de prolongación de la supervivencia global con la asociación de inhibidores de PARP y NHT. Creo que esta triterapia para el CPRCm es el futuro y especialmente una necesidad para los hombres con alteraciones de la HRR como las de BRCA 1 y BRCA 2.

Eso es todo para nuestra primera contienda. Esté atento a la segunda contienda para saber qué poblaciones de pacientes pueden recibir la triterapia con inhibidores de PARP.

## **CONTIENDA 2: POBLACIONES DE PACIENTES**

### **Dr. Agarwal:**

Nuestra pregunta para esta contienda es: ¿En qué población de pacientes se pueden considerar las asociaciones de inhibidores de PARP en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración?

Responderé a la primera pregunta desde el punto de vista estadounidense, ya que la FDA ha autorizado tres asociaciones en 2023.

Así pues, según los datos del ensayo PROpel, la biterapia de olaparib y abiraterona está aprobada para pacientes con CPRCm con mutaciones de BRCA1 y BRCA2, ya sean detectadas por mutaciones en la estirpe germinal o somáticas. Y a pesar de que el beneficio estaba presente, independientemente de la mutación de la HRR, y con la advertencia de que el beneficio era más pronunciado en pacientes con mutación de la HRR.

Ahora, la segunda biterapia, que es talazoparib más enzalutamida, fue aprobada para pacientes con CPRCm con todas las mutaciones de reparación por recombinación homóloga, ya sean germinales y/o somáticas. Y esta biterapia se aprobó en función de los resultados del ensayo TALAPRO-2 en junio de 2023. Y, solo a modo de recordatorio, este tratamiento mostró beneficios independientemente del estado de la mutación de reparación por recombinación homóloga. Cuando se evaluó prospectivamente en esta población de pacientes, de nuevo con la advertencia de que el beneficio es más pronunciado en pacientes con mutaciones de reparación por recombinación homóloga.

Ahora se aprueba la tercera biterapia basada en los resultados del ensayo MAGNITUDE, y se trata de una asociación de abiraterona más la asociación de niraparib, que está aprobada para pacientes con CPRCm que albergan mutaciones de BRCA1 y BRCA2, ya sea en genes de la estirpe germinal o somáticos. Y esta biterapia se aprobó en agosto de 2023.

Pero la cuestión de fondo es cómo decidir qué pacientes deben recibir estos tratamientos y qué tratamientos deben ofrecerse a nuestros pacientes.

Escuchemos el punto de vista europeo, de una oncóloga de gran renombre, la Dra. Elena Castro.

### **Dra. Castro:**

Actualmente, en Europa, contamos con la autorización de la asociación de abiraterona más olaparib como tratamiento de primera línea para pacientes con CPRCm, independientemente de la HRR o del estado del BRCA. Y también tenemos la aprobación de niraparib en asociación con abiraterona en función de los datos del ensayo MAGNITUDE para pacientes con alteraciones en BRCA1 y BRCA2. Así que, aunque las autorizaciones no están limitadas para los pacientes que han recibido o no un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos antes de evolucionar al CPRCm de primera línea y los datos que tenemos de estos estudios incluyen solo

un número mínimo de pacientes que han recibido estos fármacos antes de entrar al ensayo. Así que no podemos realmente sacar conclusiones sobre cuál es la eficacia de estas asociaciones para los pacientes que han sido expuestos a un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos. En Europa, por el momento, aún no tenemos la autorización para talazoparib en asociación con enzalutamida, pero se espera para finales de año o el primer trimestre de 2024.

**Dr. Agarwal:**

Este es un gran debate. Permítame aprovechar esta oportunidad para preguntarle. La asociación de abiraterona/olaparib está autorizada para todos los pacientes con CPRCm. La asociación de abiraterona y niraparib está autorizada para pacientes con mutación de BRCA1 y BRCA2 en el contexto del CPRCm. Y suponiendo que se apruebe TALAPRO-2, tendremos talazoparib más enzalutamida en la UE para, digamos, la población de todo tipo de pacientes. Y si tiene un paciente, digamos, muchos de esos pacientes que han recibido monoterapia con TPA para la recidiva bioquímica en los últimos 3, 4, 5, 6 años y están pasando lentamente al estado de CPRCm, ¿consideraría la biterapia para todos los pacientes? ¿O solo tiene en cuenta a los pacientes con mutación de HRR en la UE?

**Dra. Castro:**

La biterapia, con los datos que tenemos en la actualidad, la consideraré solo para pacientes con alteraciones de la HRR o BRCA u otras alteraciones de la HRR, porque creo que está claro que añadir un inhibidor de PARP a un fármaco hormonal causa un aumento de la toxicidad, y sabemos que el beneficio del tratamiento es diferente si el paciente tiene una alteración de BRCA u otra alteración de HRR, o si no detectamos estas alteraciones. Así que para mí es una cuestión de encontrar el equilibrio entre la toxicidad que sabemos que es la misma para los diferentes grupos, y el beneficio que sabemos que es diferente para estos grupos.

**Dr. Agarwal:**

Y para nosotros, en Estados Unidos, la toma de decisiones es relativamente sencilla. Todas estas biterapias están aprobadas en pacientes con mutación de la reparación por recombinación homóloga, para enzalutamida más talazoparib, y las asociaciones con abiraterona solo están aprobadas para pacientes con mutación de BRCA1 y BRCA2 en el contexto del CPRCm. Sin embargo, vemos pacientes que han recibido abiraterona con duración limitada. Resulta muy difícil tratarlos con quimioterapia. Para mí, mi práctica es bastante sencilla en lo que respecta al uso de la biterapia. Miro si son candidatos a abiraterona o enzalutamida, y si tienen las mutaciones respectivas. Así que si tengo un paciente que va a ser candidato a enzalutamida, y si tiene mutación de la HRR, para mí, utilizo talazoparib más enzalutamida.

**Dra. Castro:**

Totalmente de acuerdo. Si se trata de un paciente con una alteración de la HRR o una alteración de BRCA que ya ha recibido abi o enza, vamos a ver más y más de estos pacientes. Y, si un paciente con una de estas alteraciones de la HRR o BRCA, que se ha demostrado que están claramente asociadas con los malos resultados clínicos, y lo único que realmente mejora sus resultados es un inhibidor de PARP.

Yo estaría muy feliz de darlo en biterapia, no me sentiría conforme de volver a darles un fármaco hormonal y esperar hasta que progresen a un segundo. Por lo tanto, estaré muy contenta en esos pacientes de iniciar la biterapia de inmediato, porque el inhibidor de PARP no sé si la sinergia realmente le añade algo a estos pacientes. Aún no tenemos esa información, pero sé que PARP la tendrá. Así que, como este es el visto bueno que tengo, estaré encantada de dársela como biterapia.

**Dr. Agarwal:**

Para aclarar a los espectadores, estamos hablando de aquellos pacientes que han estado expuestos pero no han progresado con el primer inhibidor del RA, o inhibidor de la vía del RA. Y, por supuesto, tenemos una gran población de pacientes en los EE. UU. con recidiva bioquímica después del tratamiento localizado, que reciben tratamiento de privación de andrógenos en la actualidad, y tienen una testosterona con nivel de castración, y están progresando lentamente a CPRCm, siguen siendo elegibles. Además, a los pacientes que reciben quimioterapia con docetaxel en el contexto hormonosensible, y que ahora progresan al contexto de CPRCm, en mi consultorio les ofrezco una asociación de inhibidores de PARP si tienen mutaciones de la HRR o mutaciones del BRCA1 o BRCA2.

Una situación más que creo que es bastante común en nuestros consultorios, cuando un paciente realmente no puede recibir enzalutamida, o abiraterona debido a la interacción fármaco-fármaco, o, no quieren usar corticosteroides durante mucho tiempo, o solo como hipótesis, tienen toxicidad hepática debido a, digamos, abiraterona y usted tiene que cambiar a enzalutamida. En la mayoría de los casos, y por supuesto, en Estados Unidos también nos preocupamos por el copago. "Así que, en mi consultorio, me fijo sobre todo en qué inhibidor de la vía del receptor androgénico voy a utilizar. Esa es la primera decisión que tengo que tomar, en el caso de los pacientes con mutaciones del BRCA1 y BRCA2. Entonces solo tengo que añadir un inhibidor de PARP, que sea compatible con ese ARPI. Para las mutaciones de otros genes, estoy básicamente limitado a usar enzalutamida más talazoparib".

Creo que con eso podemos pensar que así es como estamos viendo a estos pacientes en los EE. UU. y la UE, y cómo se aprueban estas biterapias, y cómo estamos pensando en usar estas biterapias para estos pacientes.

Así que este es el resumen de esta contienda. Pero, por favor, quédense con nosotros para la próxima contienda sobre los acontecimientos adversos.



## **CONTIENDA 3: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

### **Dr. Agarwal:**

Dra. Castro, le preguntaré, ¿cuáles son los acontecimientos adversos observados en las biterapias con inhibidores de PARP? ¿Y cuál es la mejor manera de coordinar la asistencia? Me gustaría conocer su punto de vista europeo.

### **Dra. Castro:**

Sí, lo que hemos visto consistentemente en los tres ensayos que ya han comunicado sus resultados en la asociación de inhibidores de PARP y fármacos hormonales, la toxicidad que vemos está en línea con la toxicidad asociada a los inhibidores de PARP también en monoterapia y en otros tipos de tumores como toxicidad de efecto de clase, que es principalmente toxicidad hematológica, fatiga o astenia, y toxicidad gastrointestinal. Por lo que respecta a la toxicidad hematológica, se trata principalmente de anemia, dependiendo del fármaco, se ha notificado en más del 50 % de los pacientes, y anemia de grado 3 en aproximadamente el 20 %, y con talazoparib, es ligeramente superior. Parece estar relacionada con la capacidad de retener PARP1, y también o quizás sobre todo PARP2.

Por lo tanto, el hecho de que muchos pacientes presenten anemia de grado 3 significa que una proporción significativa de estos pacientes requerirá una transfusión de sangre. Y esto es algo con lo que debemos tener cuidado. Debemos recordar que los pacientes tratados con inhibidores de PARP deben ser objeto de un estrecho seguimiento. A veces, cuando tratamos a pacientes solo con NHT, podemos verlos una vez al mes o cada 2 meses incluso, pero para estos pacientes, tenemos que ser conscientes de la toxicidad hematológica y tenemos que indicarles un hemograma con regularidad. La neutropenia también es frecuente, en su mayoría de grado 1, para el grado 2 en particular, una vez más, la tasa fue mayor con talazoparib, pero el grado 3 se observó en el 15 % de los pacientes o menos. Y luego el tercer efecto secundario frecuente es la trombopenia con niraparib y talazoparib, se informó en alrededor del 20 % de los pacientes también, en su mayoría de grado 1 y grado 2.

Así que estas toxicidades pueden controlarse interrumpiendo el tratamiento y con apoyo transfusional en el caso de la anemia, a veces simplemente interrumpiendo el tratamiento y esperando una semana más o menos, para repetir el análisis de sangre. Y en la mayoría de los casos, los valores subirán. Si eso ocurre una segunda vez, podemos considerar disminuir la dosis del inhibidor de PARP y esto está muy bien establecido cómo disminuir el tratamiento para estos pacientes. La fatiga y la astenia que se asocian a los inhibidores de PARP también están relacionadas de alguna manera con la anemia. Y no podemos olvidar que, además, los propios fármacos hormonales están asociados a cierto grado de fatiga. Así que esto también hay que tenerlo en cuenta.

Y en cuanto a la toxicidad gastrointestinal, la mayoría de los efectos secundarios son de grado 1. Ahora también podría haber grado 2, pero en la mayoría de los casos es grado 1, y se puede tratar administrando el inhibidor de PARP con algún

alimento. Algunos pacientes también pueden presentar vómitos, pero no es muy frecuente. También se ha notificado estreñimiento o diarrea en aproximadamente el 20 % de los pacientes, principalmente de grado 1.

Así pues, debido a la toxicidad hematológica, algunos pacientes tuvieron que interrumpir el inhibidor de PARP y la tasa de interrupción fue ligeramente superior en la asociación de talazoparib y enzalutamida, seguida de olaparib y abiraterona, y luego niraparib. Creo que es muy importante que reconozcamos que hay algunos efectos secundarios asociados con los inhibidores de PARP que pueden ser tratados, bien tratados, es solo. Yo diría, es una cuestión de práctica, e informar al paciente de que esto es algo que puede suceder, que puede que tengamos que interrumpir el tratamiento en algún momento, los pacientes pueden requerir una transfusión, y entonces puede que tengamos que reducir la dosis también. Por eso creo que la comunicación con los pacientes es clave en estos tratamientos. Y puede que también necesitemos una colaboración multidisciplinaria en caso de que exactamente eso ocurra, necesitemos transfundir al paciente o que venga al consultorio más a menudo, que una de las enfermeras o uno de los colegas se ponga en contacto con los pacientes para ver cómo va la fatiga, si las náuseas ya se han resuelto, etc. Seamos conscientes de los efectos secundarios y confiemos en que podemos controlarlos con relativa facilidad.

**Dr. Agarwal:**

Gracias por una descripción tan completa de los efectos secundarios y el tratamiento desde la perspectiva europea. Me limitaré a hablar de la perspectiva estadounidense, que no va a ser muy diferente.

Me gustaría hablar de tres efectos secundarios que son efectos comunes de clase, efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios hematológicos y fatiga. Y, por supuesto, hay algunos inhibidores de PARP que tienen efectos secundarios únicos, como la hipertensión, en el caso del niraparib. Pero si nos fijamos en estas tres grandes categorías que ya ha comentado sobre la fatiga, Elena, no voy a repetirlo. Pero habló de efectos secundarios gastrointestinales. Estoy de acuerdo con usted, les damos a todos nuestros pacientes medicamentos contra las náuseas cuando les damos una receta de inhibidores de PARP. Y con eso, las náuseas y los vómitos se controlan muy bien en gran medida siempre que seamos proactivos.

En cuanto a los efectos secundarios hematológicos, si nos fijamos en la cantidad de pacientes de la cohorte con mutación de la HRR de TALAPRO-2, el 55 % de los pacientes tenían anemia de grado 1 o 2, incluso antes de entrar al ensayo. Y esta alta proporción de pacientes con anemia de grado 1 o 2 refleja básicamente lo agresiva que es la enfermedad. Ahora, estoy de acuerdo en que el 40 % de los pacientes presenta anemia de grado 3 o 4. Afortunadamente, así fue: la mediana de tiempo para responder a una anemia de grado 3/4 fue de 3,4 meses. Por lo tanto, sabemos que los pacientes iban a presentar anemia de grado 3/4, la presentan bastante pronto durante el curso del tratamiento con talazoparib. Y se les redujo la dosis o recibieron transfusiones de sangre y luego, después de eso, la mayoría de los pacientes pudieron continuar con los inhibidores de PARP, especialmente si se habla de talazoparib, así que me gusta destacar eso. La

mayoría de los pacientes pudieron continuar el tratamiento con talazoparib mientras obtenían ventajas de supervivencia, y las tasas de interrupción de la dosis alternativa fueron solo del 4 %.

Así que la lección que aprendí de esta experiencia del ensayo TALAPRO-2 es que sí, la anemia es común, porque la anemia de base es tan común en esta población de pacientes, que empeora, y en el momento en que empeora, porque hay tanta anemia de grado 1 o 2, empeora. Nuestros pacientes que presentan anemia de grado 3 o 4, pero afortunadamente, se pueden tratar fácilmente con una pequeña reducción de la dosis del fármaco y la transfusión según sea necesario. Y una vez que llegan al nivel de reducción de dosis, mi experiencia ha sido que son capaces de continuar con esa dosis del inhibidor de PARP durante mucho tiempo sin interrupciones. Un número muy reducido de pacientes tienen que suspender realmente los inhibidores de PARP.

Pero en resumidas cuentas, como ha dicho, Elena, los primeros 3, 4, 5 meses son cruciales, un seguimiento más estrecho. Suelo hacer análisis locales. No me siento obligado a llevarlos al hospital. Laboratorios locales, monitorización frecuente, la hemoglobina baja de 8, detengo el fármaco, reduzco el fármaco. Si son sintomáticos, se les hace una transfusión. Y al igual que con la mayoría de los fármacos que utilizamos en nuestro consultorio, podemos seguir administrando inhibidores de PARP durante mucho tiempo a la mayoría de los pacientes que siguen respondiendo. "Creo que es muy importante que trabajemos en colaboración con los médicos de atención primaria y sus respectivos médicos de familia en lo que respecta al tratamiento de los efectos secundarios".

Bueno, gracias de nuevo Elena por una discusión tan fantástica sobre los datos de seguridad, cómo tratar las toxicidades en el mundo real.

Y con esto, me gustaría prepararme para nuestra próxima contienda, en la que hablaremos de la calidad de vida.

**Dr. Agarwal:**

Para quienes acaban de sintonizar, están escuchando CME on ReachMD. Soy el Dr. Neeraj Agarwal, y hoy me acompañan expertos oncólogos y urólogos de Estados Unidos y de la Unión Europea. Juntos, estamos explorando la biterapia con inhibidores de PARP como tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

## **CONTIENDA 4: RESULTADOS COMUNICADOS POR LOS PACIENTES**

### **Dr. Mersberger:**

Así que queridos colegas, para esta contienda nuestra pregunta es: ¿Cuáles son las implicaciones de la toma de decisiones compartida de los resultados comunicados por los pacientes para los ensayos de asociación de inhibidores de PARP?

Permítanme empezar por ahí. Los resultados comunicados por los pacientes, o RCP, desempeñan un papel crucial en la comprensión del impacto de las intervenciones médicas, incluidos los inhibidores de PARP y los ensayos de asociación de PARP en la vida de los pacientes. Sabemos cómo actúan los inhibidores de PARP y que funcionan en ciertos tipos de cáncer y también en el de próstata, en particular los asociados a defectos de reparación del ADN. Y me gustaría resumir algunas implicaciones de la toma de decisiones compartida relacionadas con los resultados de los pacientes en los ensayos de asociación de inhibidores de PARP. También la carga sintomática y los efectos secundarios del tratamiento y de la asociación de tratamientos. Queremos conocer las preferencias de tratamiento. Este es también un gran tema para los pacientes, pero también para los cuidadores, cómo ven a sus familiares y cónyuges y a los pacientes. Por tanto, el impacto a largo plazo es importante, así como la comunicación y la educación en esta situación.

Hemos aprendido de los ensayos de asociaciones, el ensayo PROpel por ejemplo, que asoció olaparib y abiraterona que ayuda a la calidad de vida relacionada, según lo determinado por la evaluación FACT-P no afectó o no se vio afectada por la biterapia. Lo mismo ocurre con el ensayo TALAPRO-2, en el que talazoparib más enzalutamida prolongaron significativamente el tiempo hasta el definitivo deterioro clínico importante de la salud y la calidad de vida.

Por lo tanto, creo que es importante en esta estabilización del CPRCm que los pacientes sean atendidos por urólogos, pero también por oncólogos médicos en un enfoque multidisciplinario de toma de decisiones compartida y para aprender del paciente, también aprender de este enfoque multidisciplinario y posiblemente lograr un mejor cumplimiento de parte del paciente.

Dr. Shore, ¿qué opina de este tema?

### **Dr. Shore:**

Muchas gracias. Creo que lo ha resumido muy bien. En estos dos importantes ensayos globales de fase 3, TALAPRO-2 y PROpel, se utilizaron cuestionarios validados que analizaron las distintas subescalas de FACT-P y otros cuestionarios. Y como usted mencionó, no hubo ningún deterioro significativo o cambio o delta entre el grupo de biterapia y el de control, ya fuera enza o abi con placebo. Creo que eso es muy importante para que la calidad de vida no se vea perjudicada.

Ahora, por supuesto, sabemos que los fármacos inhibidores de la vía del receptor de andrógenos, ya sean inhibidores directos de la vía del RA, fármacos como la

enzalutamida frente a la abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, tienen diferentes acontecimientos adversos de interés. Estos han sido bien documentados y descritos. Y vimos esas diferencias en estos, en TALAPRO-2 y PROpel.

Del mismo modo, la clase de fármacos conocidos como inhibidores de PARP, donde no tenemos ningún ensayo comparativo directo, sabemos que hay ciertos efectos de clase, efectos secundarios de la inhibición de PARP. Y puede, como clasificación, haber mielosupresión, es decir, anemia, trombocitopenia, ocasionalmente leucopenia, neutropenia, y luego efectos secundarios gastrointestinales, diarrea, náuseas, por supuesto, fatiga. Y estos efectos secundarios son muy tratables. Creo que nuestros colegas de oncología médica llevan trabajando con inhibidores de PARP mucho más tiempo que los urooncólogos, porque se han aprobado inhibidores de PARP para el cáncer de mama, ovario y páncreas. Por supuesto, se trata de diferentes tipos de tumores y potencialmente diferentes demografías.

Así pues, estamos aprendiendo mucho sobre la monoterapia con inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata y sobre la posibilidad de combinarlos. En particular, como hemos visto, los pacientes con BCRA tienen respuestas bastante notables, notables con mayúsculas, que retrasan su progresión y mejoran claramente su supervivencia global.

Por lo tanto, creo que la oportunidad para los urólogos y oncólogos médicos, ya sea en los EE. UU. o Europa o en cualquier parte del mundo, es tener esa comodidad para decir, está bien, puedo manejar estas asociaciones, reconociendo que hay algún aumento en los acontecimientos adversos con los que tengo que estar familiarizado, lo cual es bueno. Pero, del mismo modo, ¿es un paciente reacio al riesgo? ¿O busca el riesgo? ¿Hasta qué punto quieren ser agresivos en la lucha contra el cáncer? Y en el CPRCm de primera línea, el estado funcional de los pacientes suele ser bastante bueno, en comparación con los de segunda, tercera y cuarta línea, si es que llegan tan lejos.

“Por tanto, creo que nunca debemos tomar a la ligera la noción de toma de decisiones compartida. Tenemos que ser muy buenos comunicadores, independientemente de la especialidad, para dar a los pacientes la oportunidad de demostrar el valor de sus preferencias”.

En la próxima contienda hablaremos de los principales resúmenes y datos del congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica, ESMO, de 2023.

## **CONTIENDA 5: PRINCIPALES RESÚMENES DEL CONGRESO DE LA ESMO 2023**

**Dr. Agarwal:**

Elena, ambos estuvimos en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica en Madrid hace unas semanas. Un congreso fantástico, como siempre. ¿Desea contarnos algún dato nuevo sobre la asociación del inhibidor del RA y los inhibidores de PARP en el congreso de la ESMO?

**Dra. Castro:**

Sí, mientras que la mayoría de los datos de supervivencia ya se han presentado este año en ASCO y ASCO-GU, en ESMO, conocimos el análisis final de supervivencia para el ensayo MAGNITUDE en un análisis multivariante se demostró que la biterapia con niraparib y abiraterona fue superior a la monoterapia con abiraterona para pacientes con alteraciones de BRCA y es coherente y se suma muy bien a los datos que tenemos de TALAPRO-2 y PROpel.

Y también hubo algunos resúmenes que presentaron datos sobre pacientes con alteraciones de la estirpe germinal y somáticas y que mostraron que ambos se beneficiaron con la asociación de talazoparib y enzalutamida. También hubo otro resumen que demostró que una mayor exposición a esta asociación, talazoparib y enzalutamida, se asociaba con mejores respuestas de SLPR. Y el tratamiento con esta asociación también dio lugar a un tiempo más prolongado hasta el deterioro clínico, sobre todo en pacientes con alteraciones de HRR y BRCA. Y creo que esto es muy importante porque, como ha mencionado antes, estos pacientes tienen muy malos resultados. Y la enfermedad progresaba muy rápidamente cuando se trataba convencionalmente con taxanos, fármacos hormonales o radio-223 con los tratamientos disponibles para el CPRCm.

**Dr. Agarwal:**

Qué buena síntesis de todos los resúmenes de ESMO en pocos minutos. Es genial mantener estos debates con usted. Incluso yo aprendo mucho de su experiencia, siempre. Gracias.

Así que pasemos a la discusión de algunos casos. Cuándo y cómo intensificar el tratamiento precoz. Así que esta es la sexta contienda.

## **CONTIENDA 6: DISCUSIÓN DE CASOS**

### **Dr. Agarwal:**

Empecemos por el primer caso. Le presentaré este caso a la Dra. Castro para ver cómo se las ingeniaría en Madrid, España. Y voy a comentar cómo nos gustaría tratarlo aquí en los EE. UU. Creo que esto va a ser muy similar, pero es a los efectos del debate. Así que vamos a empezar con este caso, hombre de 68 años que fue diagnosticado con un cáncer de próstata localizado hace 5 años, fue tratado con cirugía, tuvo recidiva de PSA en 2019, y fue tratado con privación de andrógenos como monoterapia. Así que recibió el tratamiento de privación de andrógenos intermitente en un principio y luego fue poco a poco pasando a TPA de manera continua. Como ya hemos comentado, en nuestros consultorios estamos viendo un gran número de pacientes que están evolucionando a CPRCm. Así que cáncer de próstata localizado, la forma más común para la presentación del cáncer de próstata, se sometió a cirugía. Recidiva del PSA, tratada con TPA intermitente y luego continuo. Ahora surge el PSA, y se hace una gammagrafía del PSMA o una TAC, una gammagrafía convencional, y se descubre que el paciente tiene metástasis ósea. El análisis de biomarcadores reveló que el paciente tenía una mutación de la HRR. A los efectos del debate, llamémosla mutación de CDK12. ¿Cómo trataría a este paciente en Europa? ¿Elena?

### **Dra. Castro:**

Bien, esto es muy, muy interesante, particularmente por la alteración que se identificó. Sabemos que los pacientes con alteraciones de la HRR tienen malos resultados. Y esto también es cierto para los pacientes con defectos del CDK12 bialélicos. Y esto ha sido demostrado por varios grupos, que estos pacientes, cuando reciben tratamiento convencional les va muy mal. Había grandes expectativas de que estos pacientes pudieran beneficiarse de los inhibidores de puntos de control, pese a que algunos ensayos que todavía están en curso, sugieren lo contrario. Así pues, los inhibidores de PARP en monoterapia no parecen ser muy beneficiosos para los pacientes con alteraciones del CDK12. No obstante, en el estudio TALAPRO-2, hemos visto que la asociación de talazoparib más enzalutamida podría ser bastante eficaz para estos pacientes con alteraciones del CDK12.

Así que en este caso, en la actualidad, no tenemos la autorización para esta asociación que, como he mencionado antes, se espera para un futuro cercano en los próximos meses. Si me encontrara en una situación en la que no pudiera utilizar talazoparib más enzalutamida, quizá probaría con olaparib más abiraterona, aunque no hemos visto, porque no se ha comunicado, si estos pacientes pueden o no beneficiarse de esta asociación.

### **Dr. Agarwal:**

Así que creo que la biterapia con abiraterona/olaparib es una asociación muy razonable, si la asociación enzalutamida/talazoparib no está disponible. Y como usted ha dicho, el cociente de riesgos para la SLP radiográfica mostró que había una reducción del 50 % en el riesgo de progresión o muerte a pesar de que los ensayos no tenían potencia para el análisis de subconjuntos individuales, los datos

sobre CDK12 eran bastante convincentes, estoy de acuerdo con usted. Pero supongo, como usted ha mencionado, si eso no está disponible, creo que está bien utilizar abiraterona más olaparib. Y a los efectos del debate, si se tratara de cualquier otra mutación, hipotéticamente, mutación de BRCA1/BRCA2, ¿qué usaría?

**Dra. Castro:**

Sí, yo iba a decir que solo en el caso de que el paciente tuviera otra mutación que no fuera del CDK12 una vez más los fármacos que han demostrado mejorar los resultados de estos pacientes, los únicos hasta ahora son los inhibidores de PARP. Así que tenemos que asegurarnos de identificar a todos nuestros pacientes con alteraciones del BRCA y ofrecerles un inhibidor de PARP. Diré que cuanto antes mejor. Pero estoy de acuerdo en que aún no tenemos esos datos. Pero como sus resultados son tan malos, estoy muy tentada de ofrecerles un inhibidor de PARP lo antes posible. Y en esta situación, un paciente que solo había recibido TPA, el paciente sería un candidato perfecto para una biterapia con un inhibidor de PARP. Por tanto, las autorizaciones pueden variar de una región a otra. El reembolso puede ser diferente en Europa de un país a otro, o incluso de una región a otra. Puede que haya centros que tengan acceso a una asociación, pero no a otra, que utilicen un solo inhibidor de PARP pero que se aseguren de que estos pacientes reciban uno, y como he dicho, quizá lo antes posible.

**Dr. Agarwal:**

Ha sido genial, gracias. Por lo tanto, a los efectos del debate, en los EE. UU. tenemos la autorización para estos pacientes por lo que tenemos enzalutamida más talazoparib, abiraterona más niraparib u olaparib autorizados para pacientes que tienen mutaciones del BRCA1/BRCA2 y este nuevo diagnóstico de CPRCm. Y para todas las demás mutaciones de la HRR, están autorizados enzalutamida más talazoparib. Como mencionó la Dra. Castro, en Madrid y en la Unión Europea, tenemos abiraterona más olaparib autorizados para todas las mutaciones de la HRR, al parecer, y la asociación de abiraterona más niraparib está aprobada para las mutaciones de BRCA1 y BRCA2, al menos para pacientes como este, que progresan con TPA en monoterapia después de la recidiva bioquímica y ahora presentan CPRCm.



## **CONSIDERACIONES CLAVE**

### **Dr. Agarwal:**

Bueno, esta ha sido una conversación fascinante. Antes de terminar, dejemos cada uno un mensaje práctico para nuestra audiencia. Dra. Castro, empezaré por usted.

### **Dra. Castro:**

Pues bien, los inhibidores de PARP son el primer tratamiento dirigido disponible para pacientes con cáncer de próstata avanzado. Y tenemos la oportunidad de tratar a los pacientes con mutaciones del BRCA y otras alteraciones de la HRR con estos nuevos tratamientos que han demostrado mejorar realmente los resultados de estos pacientes. Sabemos que, cuando se tratan de forma convencional, estos pacientes obtienen muy malos resultados. Nosotros realmente deberíamos hacer un esfuerzo para identificar quiénes son estos pacientes y ofrecerles tratamiento con un inhibidor de PARP tan pronto como podamos. Y puede ser en asociación con un fármaco hormonal, si no lo han recibido antes, pero tenemos que asegurarnos de encontrar a estos pacientes y ofrecerles un inhibidor de PARP.

### **Dr. Agarwal:**

Gracias. Y tiene razón, estos inhibidores de PARP podrían llegar incluso a pacientes de cáncer de próstata metastásico recién diagnosticados en un futuro próximo. Un punto muy válido.

Mi opinión es que hay que hacer pruebas. Es lamentable ver que a tantos pacientes no se les ofrecen pruebas de tejido tumoral o pruebas genómicas del tumor. Así que pruebas de estirpe germinal. Todas las directrices que se precien han recomendado, todos los grupos de expertos han recomendado pruebas genómicas del tejido tumoral. Si no se dispone de tejido tumoral, se pueden realizar pruebas somáticas mediante ADNtc, o lo que llamamos biopsias líquidas, y, por supuesto, pruebas de estirpe germinal, porque los pacientes con cáncer de próstata metastásico, un número significativo de pacientes, clínicamente importante, son portadores de mutaciones de estirpe germinal en sus familias, y tienen implicaciones en su propio diagnóstico y en sus propios tratamientos. Así que creo que no se puede negar que tenemos que mejorar los índices de pruebas, que por el momento no se están realizando de manera adecuada.

Y dado que muchos pacientes no reciben una línea de tratamiento posterior y que la evolución de la enfermedad es tan agresiva en los pacientes con mutaciones de la HRR que reciben tratamientos convencionales, hago todo lo posible por utilizar inhibidores de PARP lo antes posible y tan pronto como los inhibidores de PARP estén disponibles en mi consultorio. Así que las pruebas y el uso temprano de los inhibidores de PARP son los mensajes de mi parte.

### **Dr. Merseburger:**

Estimados colegas, amigos e invitados, ha sido un gran placer. Y como siempre, he aprendido mucho de mis colegas de este grupo, y especialmente aquí con el Dr. Shore. Y siempre aprendo mucho y creo que fue... no fue una contienda, creo que

fue una colaboración, y creo que esto es lo que deberíamos hacer todos juntos por nuestros pacientes para la lucha contra la enfermedad del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, descubrir modos de acción novedosos, descubrir asociaciones novedosas en el futuro, para estabilizar mejor, y con suerte en el futuro, tal vez de alguna manera curar o detener la proliferación de esta enfermedad. Muchas gracias.

**Dr. Shore:**

El análisis de la estirpe germinal somática es esencial. Ya no es cuestión de si se va a hacer, sino de cuándo se va a hacer y de forma rutinaria y periódica. Y además, tenemos estudios maravillosos, TALAPRO-2 y PROpel, que han demostrado que hay una sinergia clara y descarada de la asociación de un inhibidor de PARP con un fármaco de la vía del receptor androgénico que ayudará no solo a los pacientes con mutaciones del BRCA, sino a los pacientes con otras mutaciones de la HRR, así como a los pacientes con otras mutaciones o sin ellas. Aunque hay diferencias en los beneficios, existen claras similitudes entre las poblaciones en cuanto a los perfiles de acontecimientos adversos. "... pero hay que entender realmente cómo se puede mantener esa conversación con el paciente sobre la toma de decisiones compartida para ofrecerle los tratamientos más eficaces". Y creo que es importante que dejemos de ser históricamente muy paternalistas, tanto si se trata de organismos gubernamentales como de organizaciones de médicos, y nos aseguremos de que los pacientes tengan la oportunidad de tomar decisiones por sí mismos junto con sus cuidadores.

Así que creo que la noción relativa tanto a los equipos multidisciplinarios, como a la importante toma de decisiones compartida, dando a los pacientes la oportunidad de pensar en las opciones para optimizar los nuevos mecanismos de acción, la acción inhibidora de PARP, que son los inhibidores de la vía, de forma asociada, incluso si no se tiene mutación de la HRR, debería ser ciertamente algo que debería ofrecerse, dependiendo del país en el que se viva, y de las autorizaciones reglamentarias que se hayan establecido.

## **WRAP**

**Dr. Agarwal:**

Esperamos que hayan disfrutado de este divertido formato. Quiero dar las gracias a nuestra audiencia por escucharnos y especialmente a nuestro grupo de expertos por compartir sus valiosos conocimientos y experiencia. Ha sido un placer explorar este tema con ustedes. Muchas gracias de nuevo.

Ha estado escuchando CME on ReachMD. A esta actividad la ofrece AXIS Medical Education y cuenta con el apoyo de una subvención educativa independiente de Pfizer.

Para recibir su crédito CME gratis o para descargar esta actividad, vaya a [reachmd.com/axis](http://reachmd.com/axis). Gracias por escuchar.