Mejorar los resultados en el cáncer de próstata: ¿Cuál es el papel de la terapia combinada con PARPi?

Neal Shore
Centro de Investigación Urológica de Carolina
Carolina del Sur, EE. UU.

touch ONCOLOGY®

Inhibidores PARP para el cáncer de próstata: Profundizando en la evidencia

touch ONCOLOGY®

Aviso legal

El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones.

El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME® y USF Health para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica.

Ni touchIME® ni USF Health avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME o USF Health.

touchIME® y USF Health no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones.

touch ONCOLOGY®

¿Cuál es el papel óptimo de PARPi en CPRCm?

La base del tratamiento para el cáncer de próstata

La progresión de la enfermedad es inevitable

Los PARPi ofrecen medicina de precisión para pacientes con CPRCm con mutación por DRH[1-3]

El 30 % de los hombres con CPRCm tienen mutaciones RRH[4]

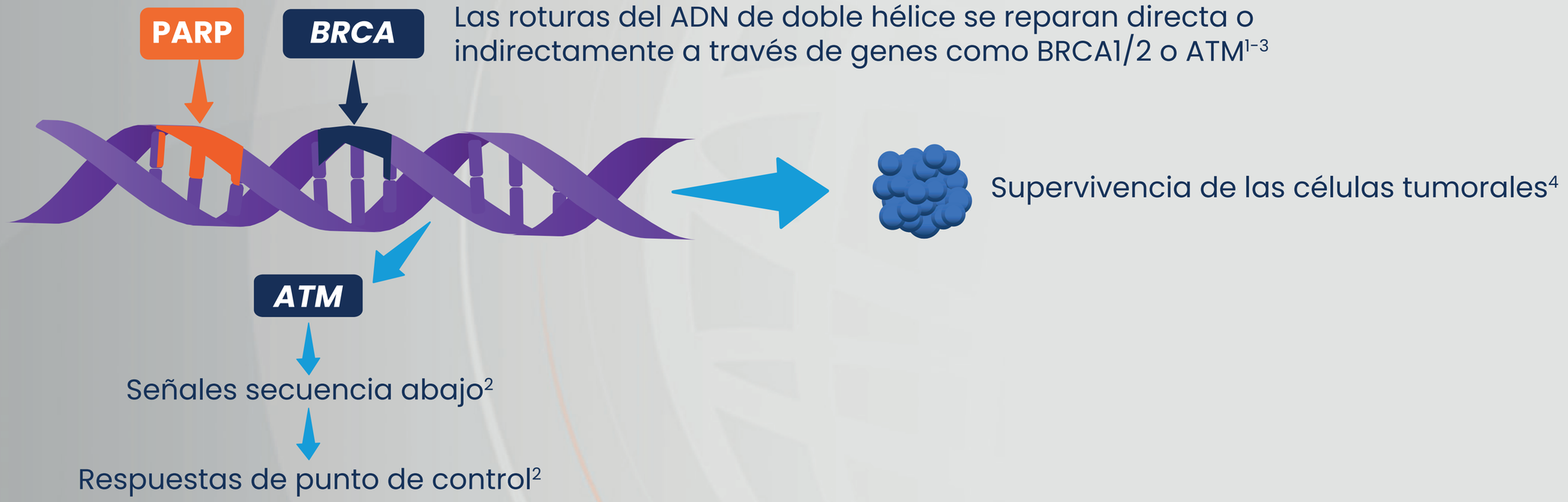
Los PARPi pueden ofrecer eficacia para alargar la vida de pacientes con mutaciones de CPRCm y RRH, tal como se observa en otros tumores[5]

TPA, terapia de privación de andrógenos; RRH, reparación por recombinación homóloga; CPRCm, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; PARPi, inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa. 1. La FDA aprueba olaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación de gen con RRH. 2020. Disponible en www.fda.gov (con acceso 24 de febrero de 2021); 2. La FDA garantiza la aprobación acelerada de rucaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación en BRCA. 2020 Disponible en www.fda.gov (con acceso 24 de febrero de 2021); 3. Comprimidos de olaparib de 100 mg recubiertos con película, SmPC. 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk (con acceso 24 de febrero de 2021); 4. Mateo J, et al. N Engl J Med. 2015;373:1697–708; 5. Mohyuddin GR, et al. BMC Cancer. 2020;20:507.

touch ONCOLOGY®

¿Cuál es la función normal de PARP?

Las roturas de ADN de una hélice se reparan mediante PARP[1]



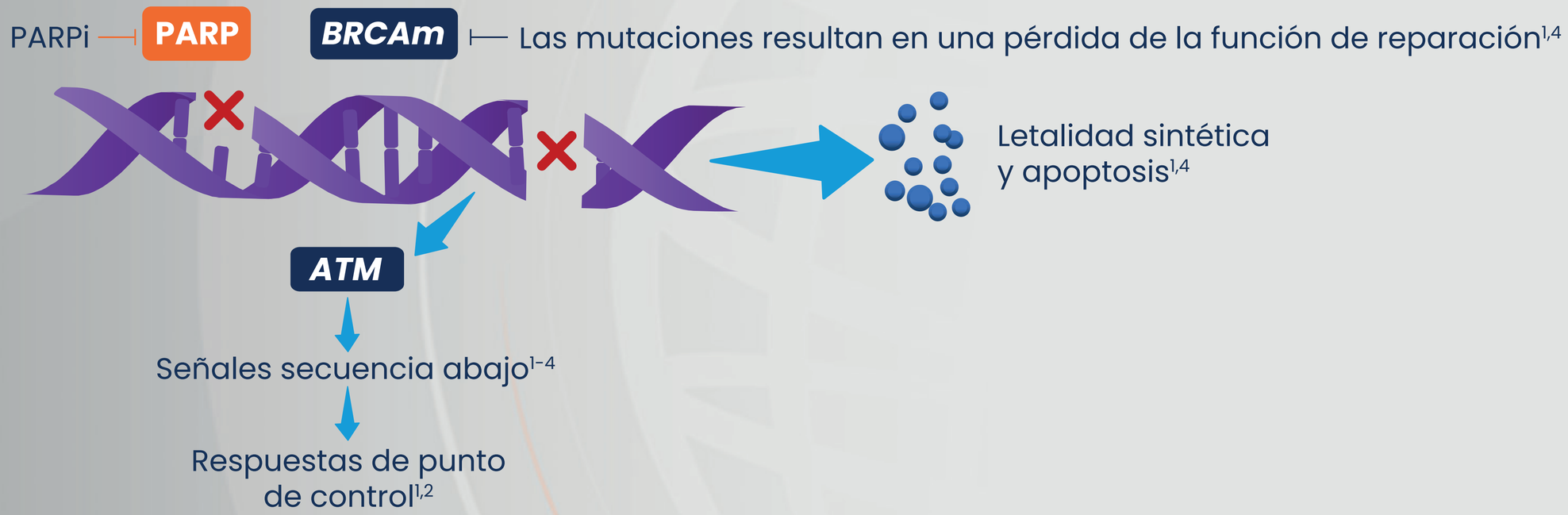
ATM, gen ataxia telangiectasia mutado; BRCA1/2, gen de susceptibilidad genética al cáncer de mama 1 y/o 2; PARP, enzima poli ADP ribosa polimerasa.

1. Roy R, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68–78; 2. Maréchal A, Zou L. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a012716; 3. Criscuolo D, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3100; 4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther*. 2016;160:65–83.

touch ONCOLOGY®

¿Cómo funcionan los PARPi?

Las roturas de ADN de una hélice se reparan mediante PARP[1]



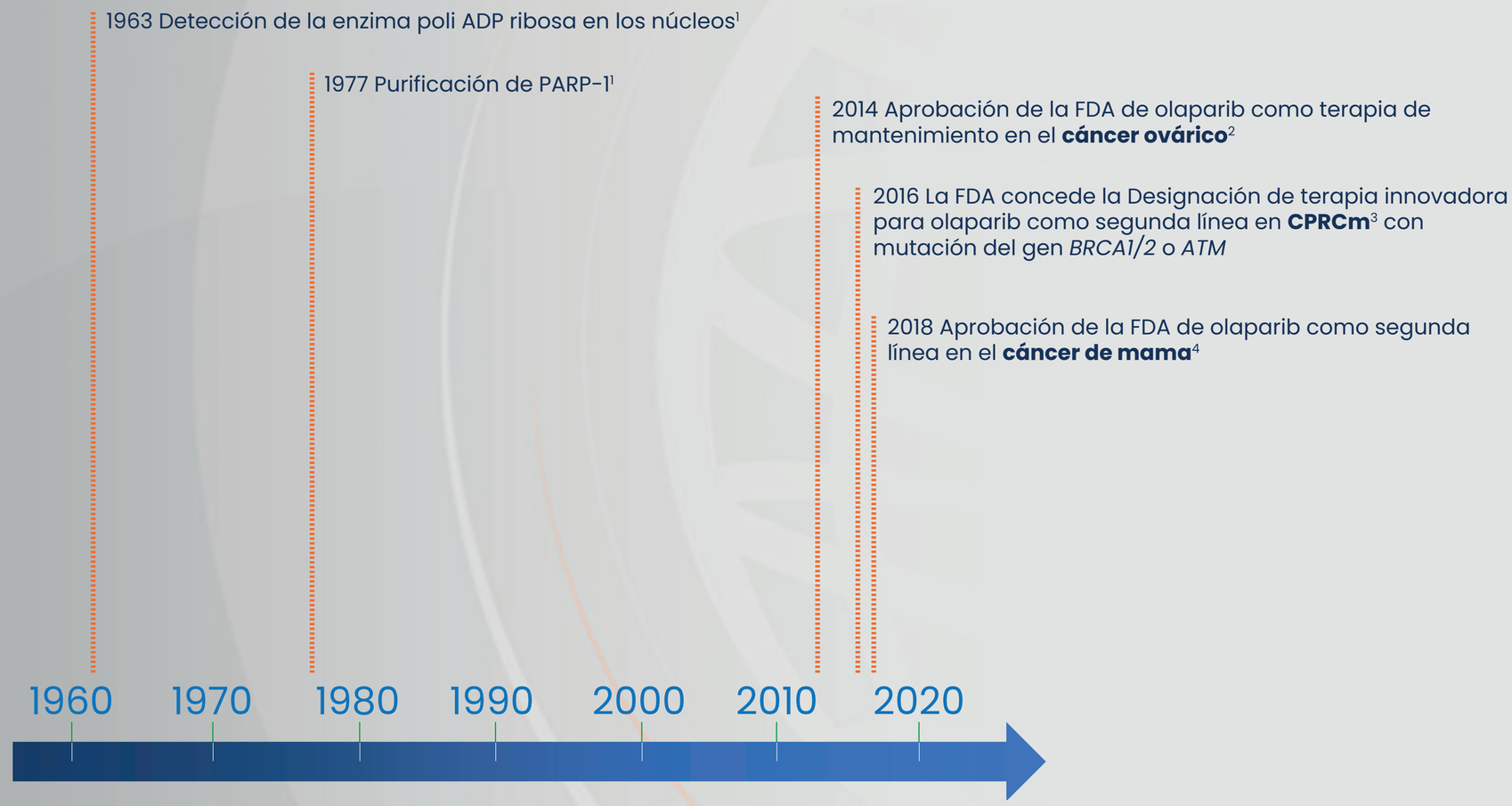
Si el procedimiento RRH se deteriora con el inhibidor PARP y las mutaciones, se produce una interacción letal sintética, la célula tumoral es incapaz de reparar su ADN y se produce la apoptosis

BRCA1/2m, BRCA1/2 con mutación.

1. Roy R, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68–78; 2. Maréchal A, Zou L. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a012716; 3. Criscuolo D, et al. I*nt J Mol Sci*. 2019;20:3100; 4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther*. 2016;160:65–83.

touch ONCOLOGY®

Los inhibidores PARP tienen una larga herencia

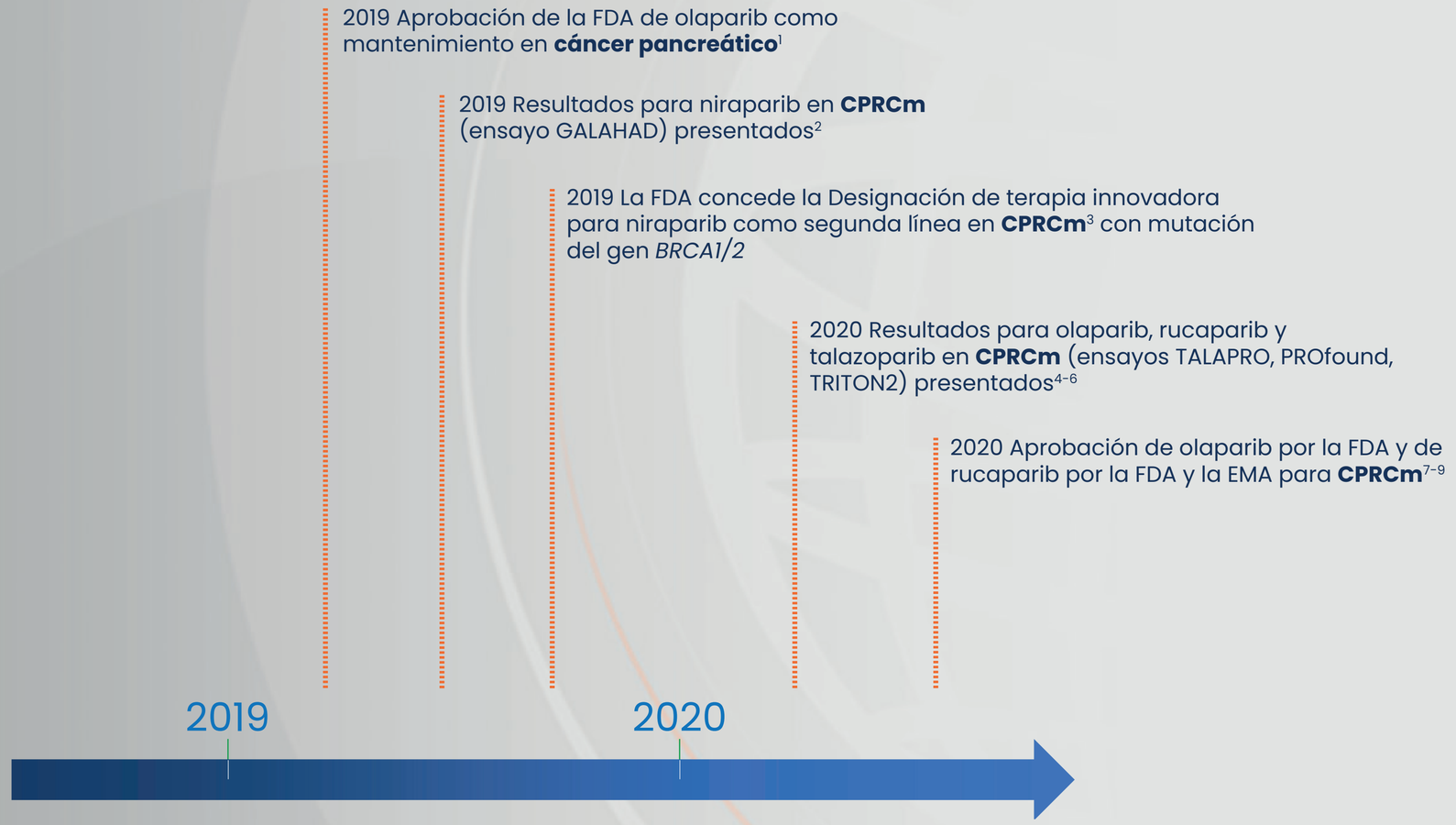


FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

1. Rouleau M, et al. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:293–301; 2. NDA 206162 for the New Molecular Entity (NME) 3 de febrero de 2014. Disiponible en www.fda.gov; (acceso el 24 de febrero de 2021).
3. Martin GA, et al. *Pharmacotherapy* 2017;11:1406-14; 4. La FDA aprueba olaparib para la línea germinal. Cáncer de mama metastásico con mutación BRCA. 12 de enero de 2018 Disponible en www.fda.gov (acceso el 24 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Los inhibidores PARP tienen una larga herencia



EMA, Agencia Europea de Medicamentos.
La FDA aprueba olaparib para el adenocarcinoma pancreático metastásico mutado BRCAm. 27 de diciembre de 2019. Disponible en www.fda.gov (aceso 24 de febrero de 2021); 2 .Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5; 3. La FDA concede la Designación de terapia innovadora a niraparib para CPRCm. 4 de octubre de 2019. Disponible en www.cancernetwork.com (acceso 24 de febrero de 2021); 4. de Bono J, et al. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5566; 5. de Bono J, et al. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102; 6. Abida W, et al. *J Clin Oncol* 14 de agosto de 2020; 7. La FDA aprueba olaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación de gen con RRH. 19 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov (acceso 24 de febrero de 2021); 8. Olaparib. Resumen de opinión Agencia Europea de Medicamentos. 17 de septiembre de 2020. Disponible en www.ema.europa.eu (acceso 24 de febrero de 2021); 9. La FDA concede la aprobación acelerada de rucaparib para el cáncer de próstata resistente a la castración con mutación en BRCA. 15 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov (acceso 24 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

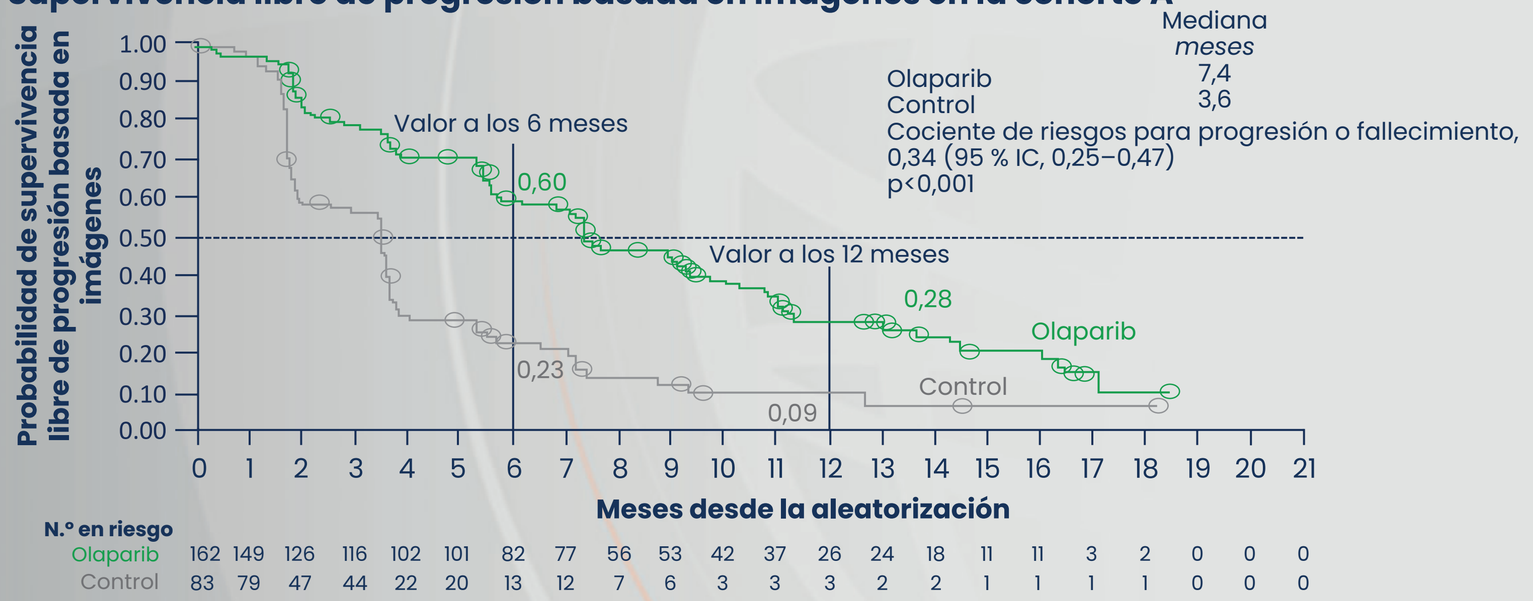
Eficacia de olaparib en CPRCm: ensayo PROfound

Ensayo clínico de fase III

245 hombres con al menos una alteración en *BRCA1, BRCA2* o *ATM*

Olaparib frente a enzalutamida *o* acetato de abiraterona

Supervivencia libre de progresión basada en imágenes en la cohorte A



N.º en riesgo																					
Olaparib	162	149	126	116	102	101	82	77	56	53	42	37	26	24	18	11	11	3	2	0	0	0
Control	83	79	47	44	22	20	13	12	7	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0

Olaparib aumentó significativamente la SLP en los hombres con CPRCm y una *mutación BRCA1/BRCA2* o *ATM*

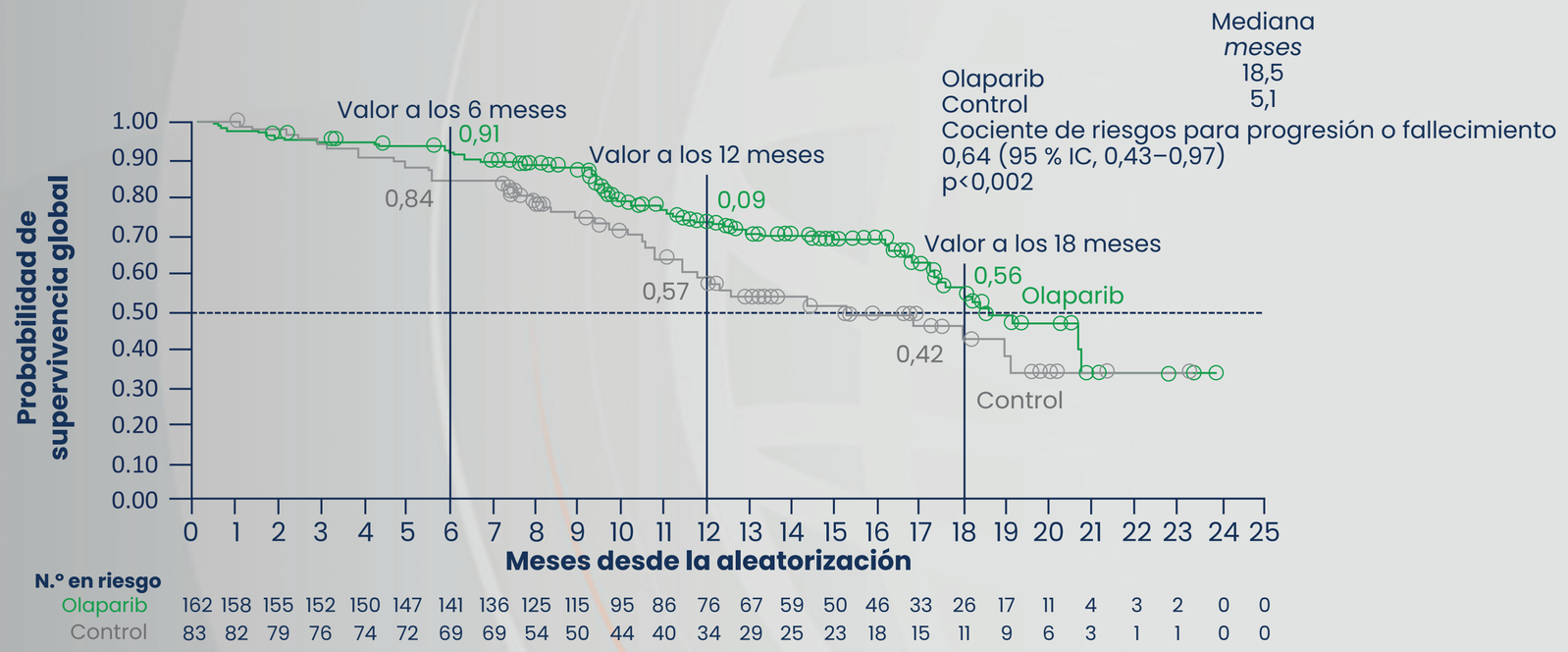
IC, intervalo de confianza; SLP, supervivencia libre de progresión.

de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

touch ONCOLOGY®

Eficacia de olaparib en CPRCm: ensayo PROfound

Probabilidad de supervivencia global en la cohorte A



Olaparib aumentó significativamente la SG en los hombres con CPRCm y una *mutación BRCA1/BRCA2* o *ATM*

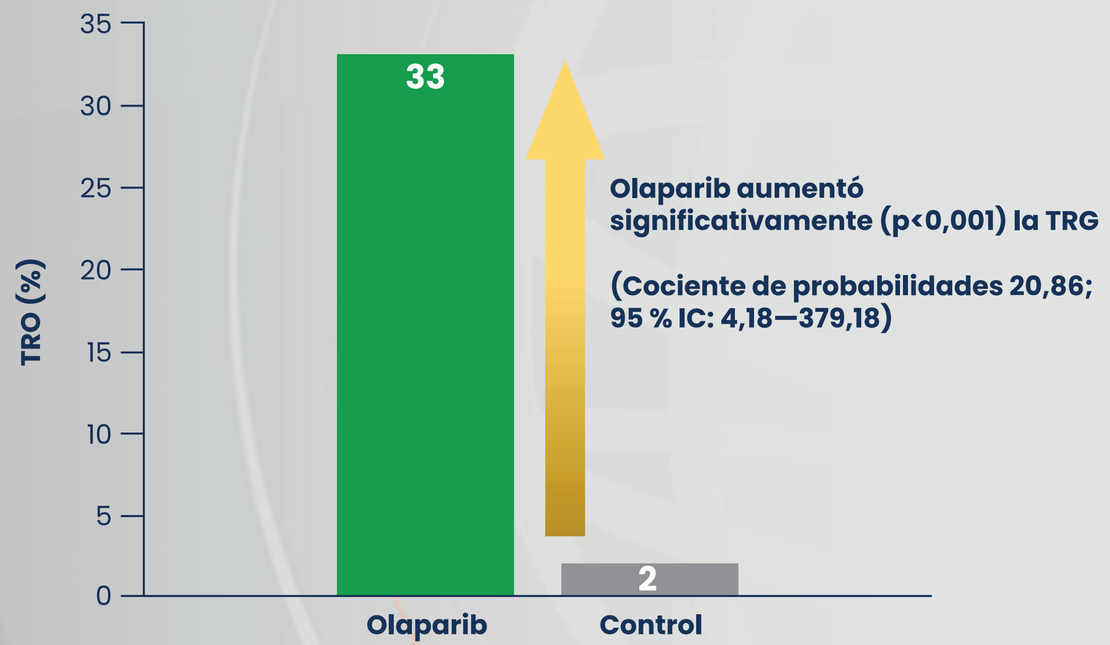
SG, supervivencia global.

de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

touch ONCOLOGY®

Eficacia de olaparib en CPRCm: ensayo PROfound

Tasa de respuesta global



Olaparib también mejoró significativamente el tiempo hasta la progresión del dolor, en comparación con el tratamiento de control (p=0,02)

TRO, tasa de respuesta objetiva.
de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

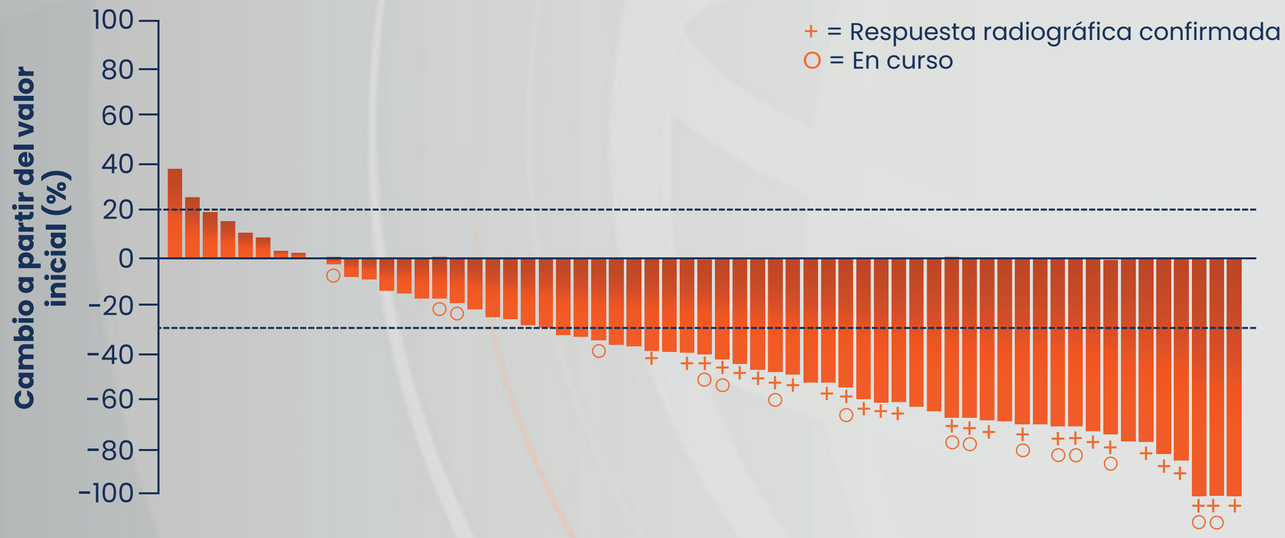
touch ONCOLOGY®

Eficacia de rucaparib en CPRCm: ensayo TRITON2

Ensayo clínico de fase II rucaparib

115 hombres con *mutaciones* BRCA

Anteriormente tratados con una terapia dirigida a los receptores de andrógenos y quimioterapia con taxanos



Rucaparib demostró respuestas radiográficas y de PSA significativas, y un TRO del 43,5 % en hombres con CPRCm alterado por *BRCA*

PSA, antígeno prostático específico.

Abida W, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3763–72.

touch ONCOLOGY®

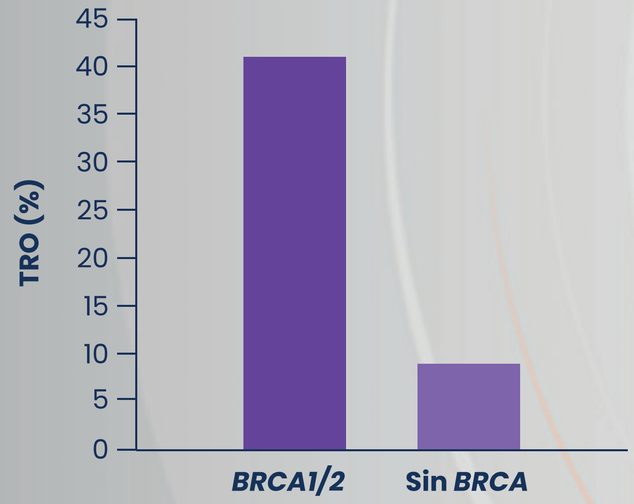
Eficacia de niraparib in en CPRCm: ensayo GALAHAD

Ensayo clínico de fase II de niraparib

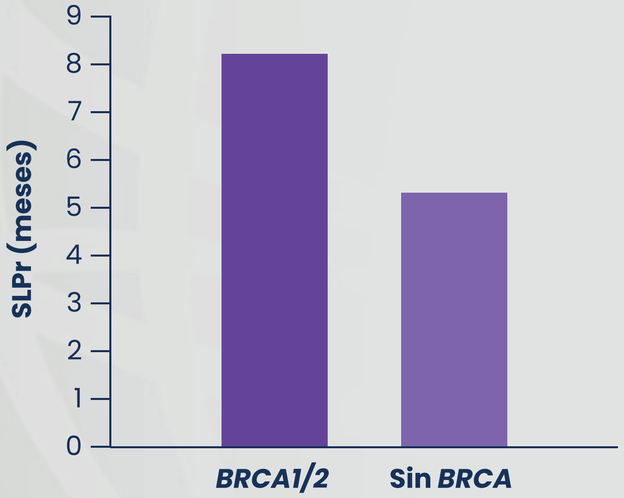
81 hombres con CPRCm y déficit de genes reparadores del ADN (n=46 con *BRCA1/2*)

– Progresión de la enfermedad con taxano y ART

TRO por estado de mutación



Mediana SLPr



Niraparib demostró actividad clínica en pacientes con CPRCm con *BRCA1/2* en comparación con aquellos con mutaciones sin *BRCA*

ART, terapia dirigida a los receptores de andrógenos.
Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5.

touch ONCOLOGY®

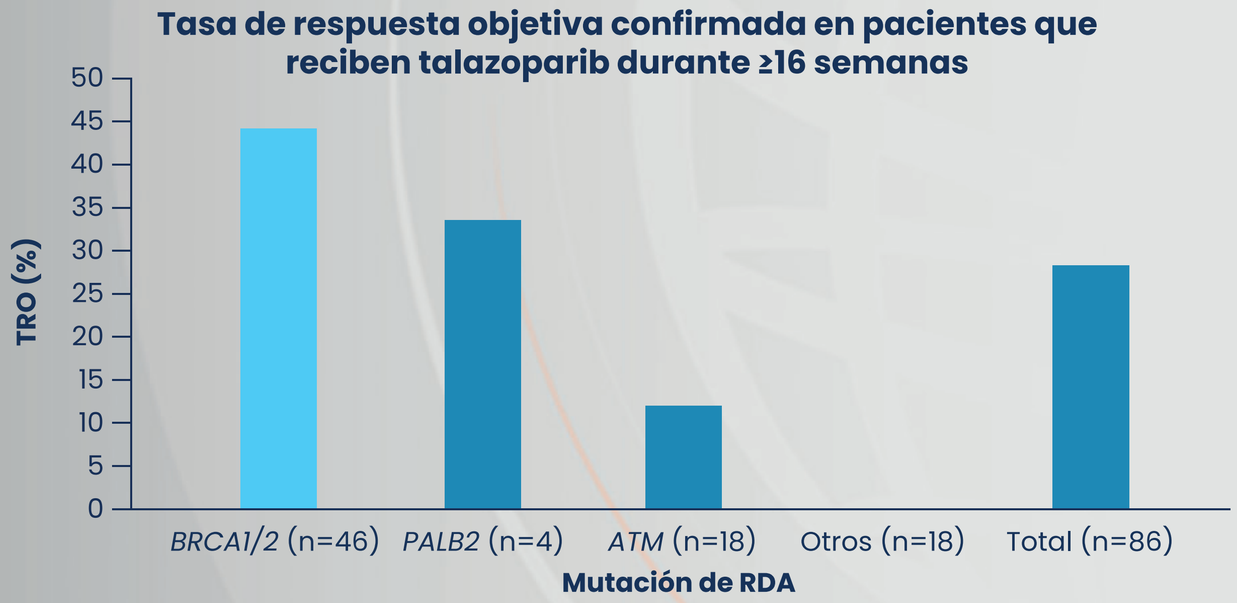
Eficacia del talazoparib en CPRCm: ensayo TALAPRO-1

Ensayo clínico de Fase II para la evaluación de talazoparib

113 hombres con enfermedad medible de partes blandas, CPRCm progresivo y mutación RDA

- **Anteriormente tratados con docetaxel**
- **Progresión de la enfermedad con enzalutamida o acetato de abiraterona**

En curso; resultados provisionales observados, corte de datos Dic. 2019



RDA, reparación del daño en el ADN.

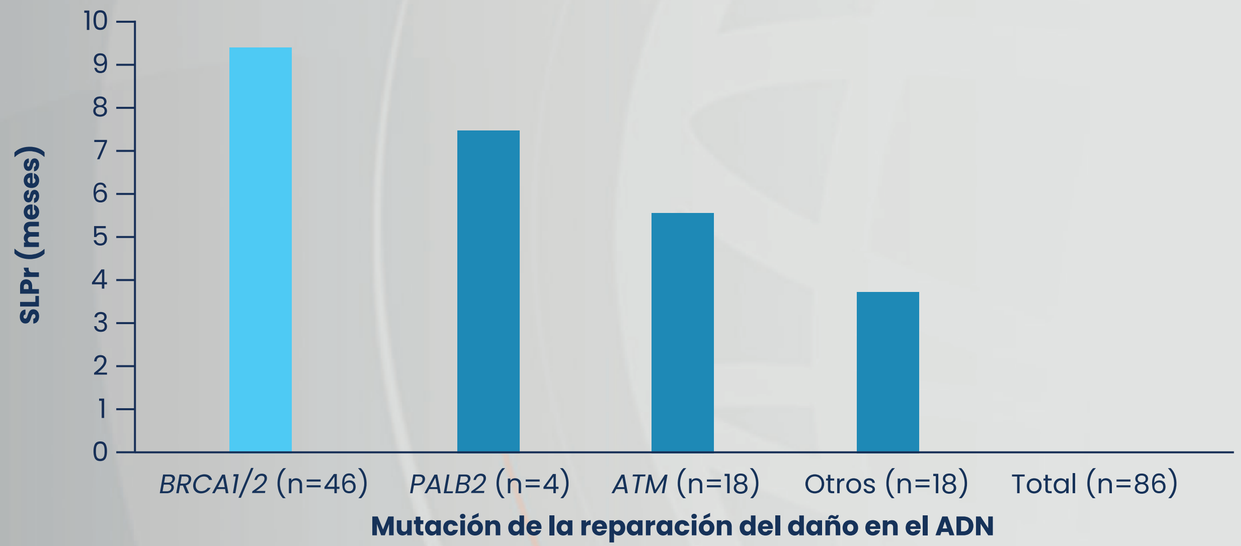
de Bono J, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl)5566.

touch ONCOLOGY®

Eficacia del talazoparib en CPRCm: ensayo TALAPRO-1

Supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron talazoparib durante ≥16 semanas

En curso; resultados provisionales observados, corte de datos Dic. 2019



La monoterapia con talazoparib ha alentado la actividad antitumoral en hombres con CPRCm previamente tratado con docetaxel y alteraciones de BRCA1/2

de Bono J, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):5566.

touch ONCOLOGY®

Los PARPi están aprobados para CPRCm en Europa y EE. UU.

Olaparib

PROfound
Resultados del ensayo

Aprobación de la FDA y la EMA en CPRCm[1,2]

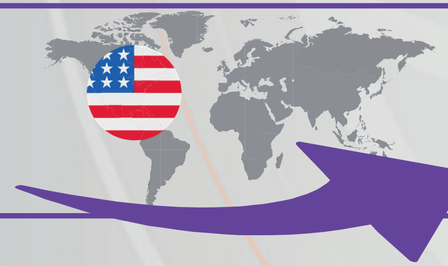
Rucaparib

TRITON2
Resultados del ensayo

Aprobación de la FDA en CPRCm[3]

Niraparib

GALAHAD
Resultados del ensayo



BTD de la FDA en CPRCm[4]

Talazoparib

Todavía no aprobado, pero continúan los ensayos clínicos en CPRCm

BTD, Designación de terapia innovadora.

1. La FDA aprueba olaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación de gen con RRH. 19 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov (con acceso 24 de febrero de 2021); 2. Olaparib. Resumen de opinión Agencia Europea de Medicamentos. 17 de septiembre de 2020. Disponible en www.ema.europa.eu (acceso 24 de febrero de 2021); 3. La FDA concede la aprobación acelerada de rucaparib para el cáncer de próstata resistente a la castración con mutación en BRCA. 15 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov (acceso 24 de febrero de 2021); 4. La FDA concede la Designación de terapia innovadora a niraparib para CPRCm. 4 de octubre de 2019. Disponible en www.cancernetwork.com (acceso 24 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Estrategias clínicas en la selección de pacientes para la terapia de inhibidores de PARP

Prueba de la mutación somática y de la línea germinal en CPRCm

Prueba de línea germinal (con orientación sobre genética)

- Todos los casos de cáncer de próstata metastásicos o regionales ≥ alto riesgo[1]
- Historial familiar positivo y desconocido[1]
- *Mutación de BRCA1/2*, síndrome de Lynch y otras mutaciones[1]
- Cáncer de próstata intraductal y de grado histológico cribiforme asociado con inestabilidad genómica y resultados adversos[2]

Prueba somática

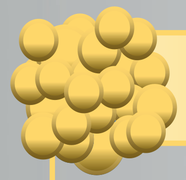
- Línea germinal positiva y negativa[3]
  - *Mutaciones de ATM, BRCA1, PALB2* más prevalentes como somáticas que las mutaciones de línea germinal en CPRCm[3]
  - Las mutaciones RDA somáticas pueden resultar más comunes que las mutaciones de línea germinal en CPRCm[3]

Síndrome de Lynch, mutación de la línea germinal en los genes de reparación de la falta de coincidencia en el ADN

1. Directrices de la NCCN. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (acceso 17 de febrero de 2021); 2. Böttcher R, et al. *BMC Cancer*. 2018;18:8; 3. Lang SH, et al. *Int J Oncol*. 2019;55:597–616; 4. Capoluongo E, et al. *Semin. Oncol*. 2017;44:187–97.

touch ONCOLOGY®

Biopsia tisular y líquida para mutaciones somáticas



Biopsia tisular: desafíos[1]

- Variedad de tejidos por muestrear y archivar: tumor primario, hígado, nódulos linfáticos, hueso
- Dificultad de las biopsias óseas
- Escaso rendimiento del material
- El procesamiento puede reducir la calidad del ADN
- Heterogeneidad tumoral y evolución continua

Biopsia líquida: ¿soluciones?

- Mínimamente invasivo, fácil acceso[1]
- Supervisión en tiempo real[1]
- Repetición durante el curso de la enfermedad para guiar la terapia[2]
- Muestreos puntuales durante la progresión de la enfermedad cuando CTC y ADNtc son altamente prevalentes
- Elevada concordancia entre biopsias tisulares y líquidas para mutaciones conductoras de CPRCm[3]

El uso de PARPi requiere una biopsia positiva[4]

CTC, células tumorales circulantes, ADNtc, ADN tumoral circulante.

1. Casanova-Salas I, et al. Eur Urol. 2021;doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.037; 2. Cheng HH, et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:515–21; 3. Wyatt AW, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:djx118;
4. Directrices de la NCCN. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Recomendaciones de diversas directrices para PARPi en CPRCm

La versión 3.2020 de las Directrices de la NCCN refleja los hallazgos de los ensayos PROfound y TRITON2 en cuando a las recomendaciones de licencia de la FDA y los PARPi recomendados para los siguientes pacientes:[1]

Olaparib

- Gen para la reparación por recombinación homóloga
- No PPP2R2A
- Línea germinal y/o somática
- Anteriormente tratado con una terapia dirigida a los receptores de andrógenos

Rucaparib

- Mutación patogénica de *BRCA1* o *BRCA2*
- Línea germinal y/o somática
- Anteriormente tratado con terapia dirigida a los receptores de andrógenos + taxano
- Se considera rucaparib si el paciente no es apto para quimioterapia

- **Niraparib y talazoparib todavía no están incluidos en las directrices de la NCCN**
- **Niraparib tiene estado de Designación de terapia innovadora**
- **Los ensayos clínicos siguen en curso para talazoparib en CPRCm**

Directrices de la EAU 2020: «...los inhibidores PARP ofrecen una emocionante y novedosa oportunidad de personalizar las terapias basadas en el perfil de mutación incluido dentro de un tumor...»

NCCN, Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales; EAU, Asociación Europea de Urología

1. Directrices de la NCCN. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (acceso 17 de febrero de 2021);
2. Directrices de la EAU. Presentadas en el Congreso Anual de la EAU en Ámsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

touch ONCOLOGY®

¿Son los PARPi adecuados para mi paciente? Consideración de los objetivos de la terapia [1-3]

Prolongación de la supervivencia
Control de la enfermedad y retraso de la progresión

Prevención de complicaciones con el tratamiento
Como mielosupresión, neuropatía

Preservación de la calidad de vida
Minimización de la fatiga, efectos secundarios, etc.

Preferencia del paciente
Tolerante al riesgo frente a reacio al riesgo

GI, gastrointestinal.

1. Saad ED. *J Clin Oncol*.2012;30:1750-4; 2. Gleave ME, et al. CMAJ. 1999;160:225–32; 2. Fallowfield L., et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2016;13:643-50.

touch ONCOLOGY®

¿Son iguales todos los PARPi? Consideración de atrapamiento y potencia de PARP

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
PARPi[1]	II	III	II	III
Regulación alostérica de PARP-1[1]	No alostérica	Alostérica	No alostérica	Alostérica
Impacto en la afinidad de PARP-1 para el ADN[1]	Pequeño incremento	Reducción	Pequeño incremento	Reducción
Perfil de atrapamiento[1]	Retención	Liberación	Retención	Liberación
CI_{50} (para PARP-1)[2]	1,94 nM[2]	1,98 nM[2]	0,57 nM[2]	3,8 nM[3]

1. Zhou P, et al. *Precis Clin Med*. 2020:3:187–201; 2. Shen Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5003–15; 3. Jones P, et al. *J Med Chem*. 2015;58:3302–14.

touch ONCOLOGY®

¿Son iguales todos los PARPi? Consideración de la administración

PARPi	Vía de administración	Dosificación	Instrucciones de administración
Olaparib[1]	Oral	Dos veces al día	Sin efecto de las comidas
Niraparib[2]	Oral	Una vez al día	Sin efecto de las comidas
Rucaparib[3]	Oral	Dos veces al día	Sin efecto de las comidas
Talazoparib[4]	Oral	Una vez al día	Sin efecto de las comidas

1. Comprimidos de olaparib de 100 mg recubiertos, SmPC. 3 de noviembre de 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021);
2. Cápsulas duras de niraparid de 100 mg, SmPC. 27 de oct. 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk/emc/product/8828/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021);
3. Comprimidos de rucaparib de 200 mg recubiertos. SmPC. Diciembre de 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021);
4. Cápsulas duras de talazoparib de 0,25 mg, SmPC. Septiembre de 2020. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

¿Son iguales todos los PARPi? Consideración de la seguridad

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
Ensayo	ProFOUND[1] (N=256)	TRITON2[2] (N=115)	TALAPRO-1[3] (N=113)	GALAHAD[4] (N=81)
EA (%)	**Todos los grados**			**Grado 3/4**
Anemia	46 %	43,5 %	42,5 %	29 %
Náuseas	41 %	52,2 %	32,7 %	-
Fatiga/astenia	41 %	61,7 %	42,5 %	-
Trombocitopenia	--		19,5 %	15 %
Neutropenia	--		13,3 %	7 %

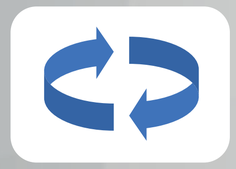
EA, efectos adversos.

1. de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102; 2. Abida W, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3763–72; 3. de Bono J, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):5566;
4. Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5.

touch ONCOLOGY®

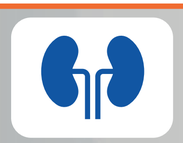
¿Son iguales todos los PARPi? Consideración del metabolismo

Metabolismo



- Olaparib y rucaparib metabolizados por el citocromo P4501-
  - Olaparib por CYP3A4/5[2]
  - Rucaparib por CYP2D6 y por CYP1A2[1]
- Niraparib metabolizado por hidrólisis de amida catalizada por carboxilesterasa (metabolismo hepático principalmente).[1] Sin interacciones de CYP
- Talazoparib se elimina principalmente a través de los riñones con un metabolismo hepático mínimo [3]

Insuficiencia renal



- Grave - evitar olaparib[2] y rucaparib[4]
- No se han realizado estudios clínicos en esta población

Insuficiencia hepática

- Evitar talazoparib[3] en casos de insuficiencia hepática moderada
- Evitar olaparib,[2] rucaparib,[4] talazoparib[3] en casos de insuficiencia hepática grave
- No se han realizado estudios clínicos en esta población

CYP, citocromo.

1. LaFargue CJ, et al. *Lancet Oncol*. 2019;20:e15–e28; 2. Comprimidos de olaparib de 100 mg recubiertos, SmPC. 3 de noviembre de 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021); 3. Cápsulas duras de talazoparib de 0,25 mg, SmPC. Septiembre de 2020. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021); 4. Comprimidos de rucaparib de 200 mg recubiertos. SmPC. Diciembre de 2020. Disponible en: www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Selección de un PARPi: factores clave

Accessibilidad

- Autorización normativa
- Normativas y directrices locales

Asequibilidad

- Reembolso por parte del seguro
- Programas de acceso a los pacientes

Pruebas

- Disponibilidad de muestras para pruebas de mutación[1,2]

1. Pongor LS, et al. *Sci Rep*. 2020;10:14403; 2. Goodall J, et al. *Cancer Discov*. 2017;7:1006–17.

touch ONCOLOGY®

PARPi para CPRCm: ¿en qué punto nos encontramos?

Olaparib	Fase III etiqueta abierta Ensayo PROfound notificado[1]	CPRCm con mutaciones en RRH	FDA y EMA[2,3]
Rucaparib	Fase II TRITON2 notificada,[4] Fase III en captación[5]	CPRCm con mutaciones en *BRCA*	FDA[6]
Niraparib	Fase II GALAHAD en curso[7]	CPRCm con mutaciones en *BRCA*	FDA (BTD)[8]
Talazoparib	Fase III TALAPRO2 en curso[9]	CPRCm con mutaciones en RDA	Todavía no aprobado

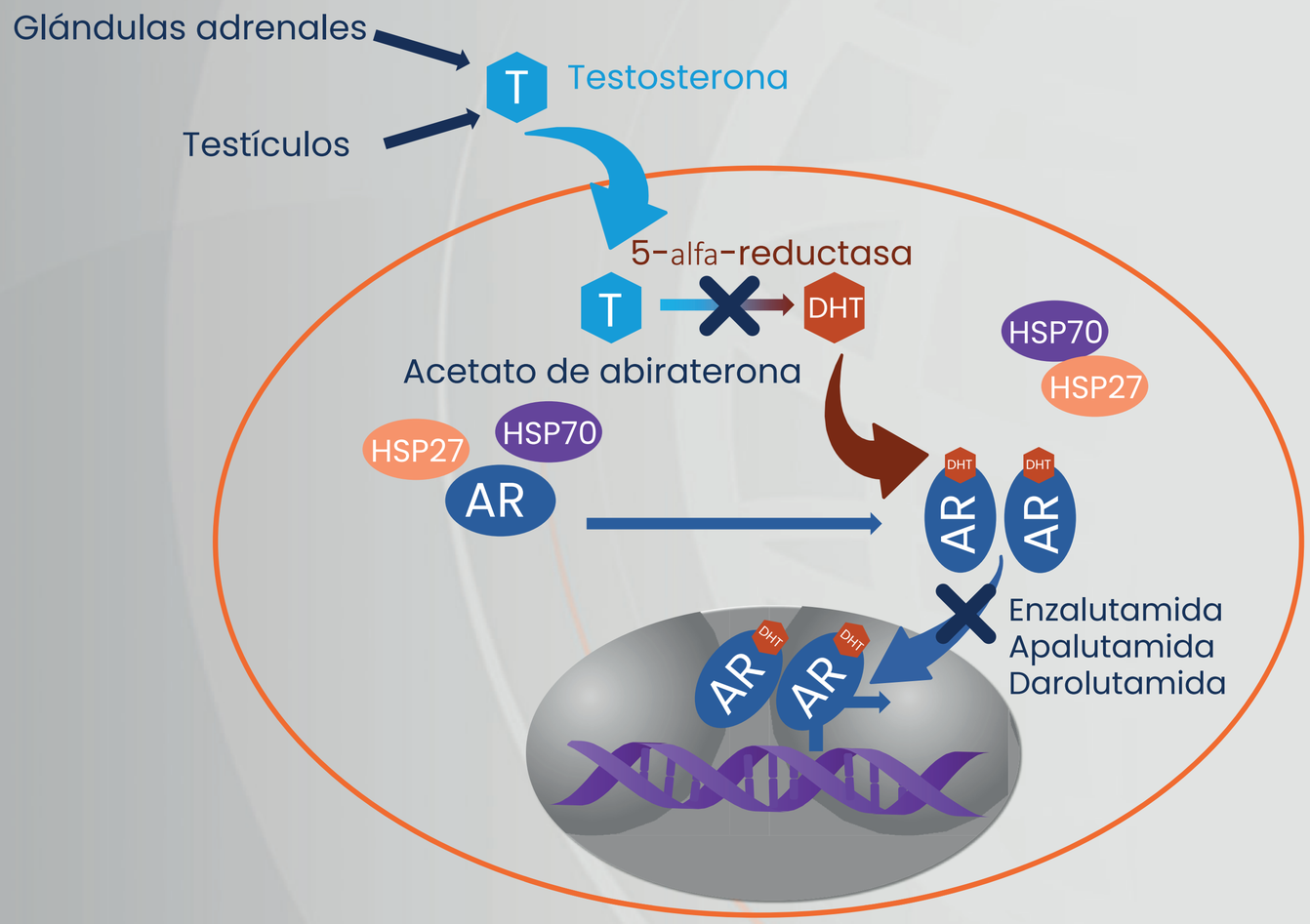
BTD, Designación de terapia innovadora.

1. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091–102; 2. La FDA aprueba olaparib para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación de gen con RRH. 19 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov; 3. Olaparib. Resumen de opinión Agencia Europea de Medicamentos. 17 de septiembre de 2020. Disponible en www.ema.europa.eu; 4. Abida W, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3763–72; 5. NCT02975934. Disponible en www.clinicaltrials.gov; 6. La FDA concede la aprobación acelerada de rucaparib para el cáncer de próstata resistente a la castración con mutación en BRCA. 15 de mayo de 2020. Disponible en www.fda.gov; 7. NCT0284436.Disponible en www.clinicaltrials.gov ; 8. La FDA concede la Designación de terapia innovadora a niraparib para CPRCm.; 9. NCT03395197. Disponible en www.clinicaltrials.gov. Acceso a todos los sitios web 24 de febrero de 2021.

touch ONCOLOGY®

Nuevas y emergentes combinaciones de inhibidores de PARP para el cáncer de próstata

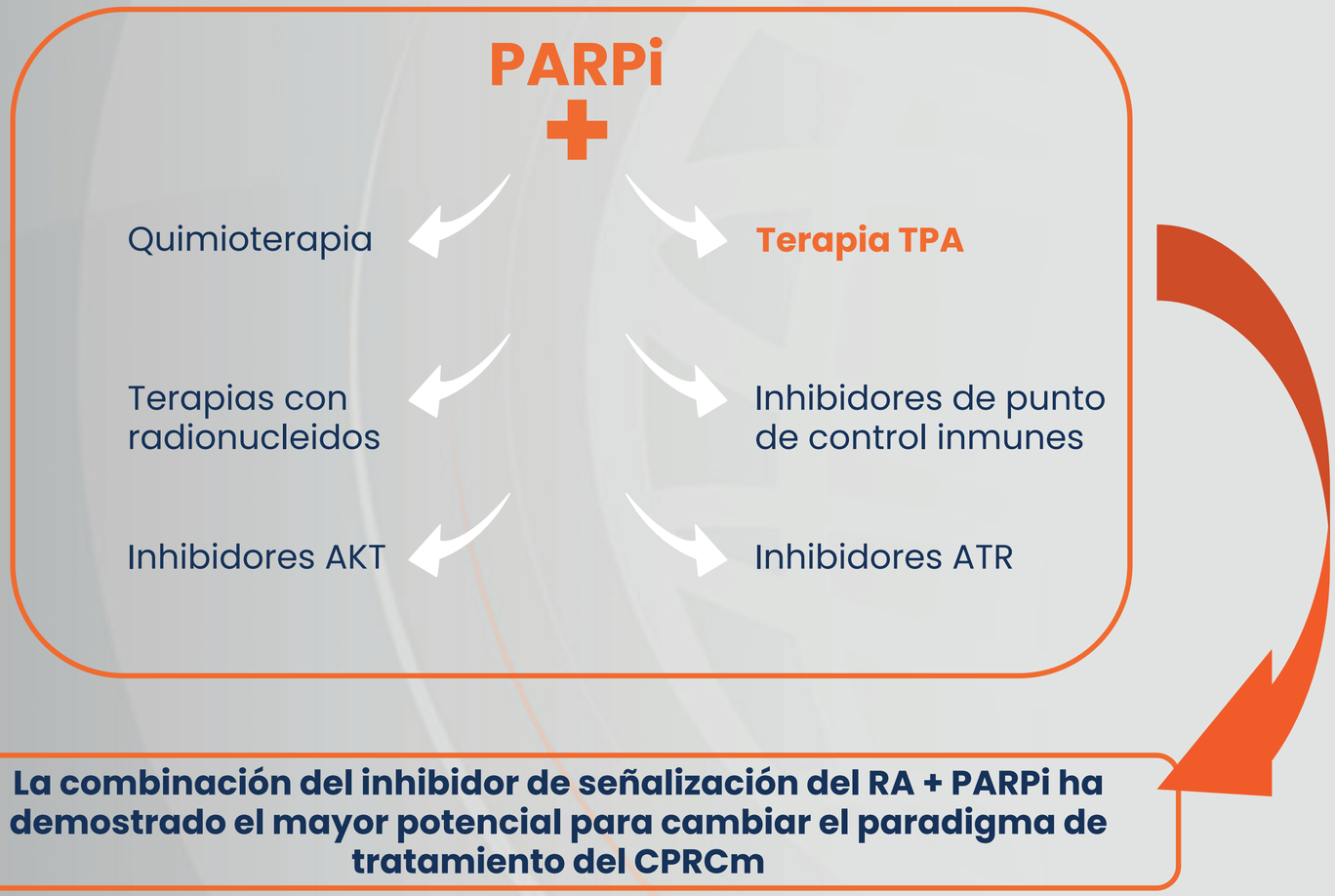
Las terapias antiandrogénica y de privación de andrógenos son la base del tratamiento para el cáncer de próstata



Rice MA, et al. Front Oncol. 2019;9:801.

touch ONCOLOGY®

¿Se pueden utilizar los PARPi en combinación con CPRCm? Se están llevando a cabo varias investigaciones



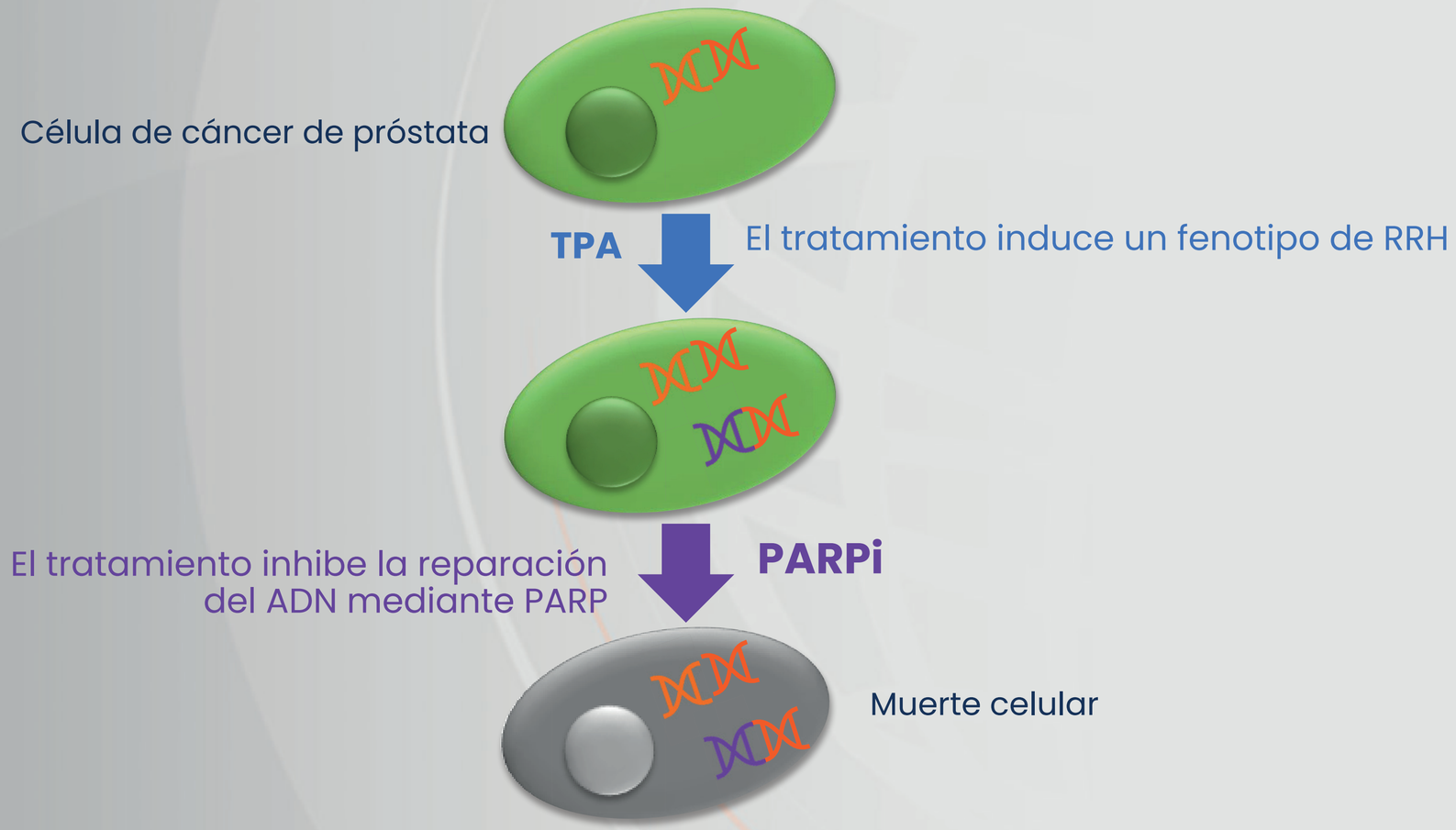
La combinación del inhibidor de señalización del RA + PARPi ha demostrado el mayor potencial para cambiar el paradigma de tratamiento del CPRCm

Relacionado con AKT, proteína quinasa B, ATR, gen ataxia telangiectasia mutado y RAD3.
Virtanen V, et al. Genes (Basel). 2019;10:565..

touch ONCOLOGY®

¿Hay algún fundamento para combinar los PARPi y los inhibidores de señalización del RA?

Los agentes hormonales nuevos inducen sensibilidad en el inhibidor PARP

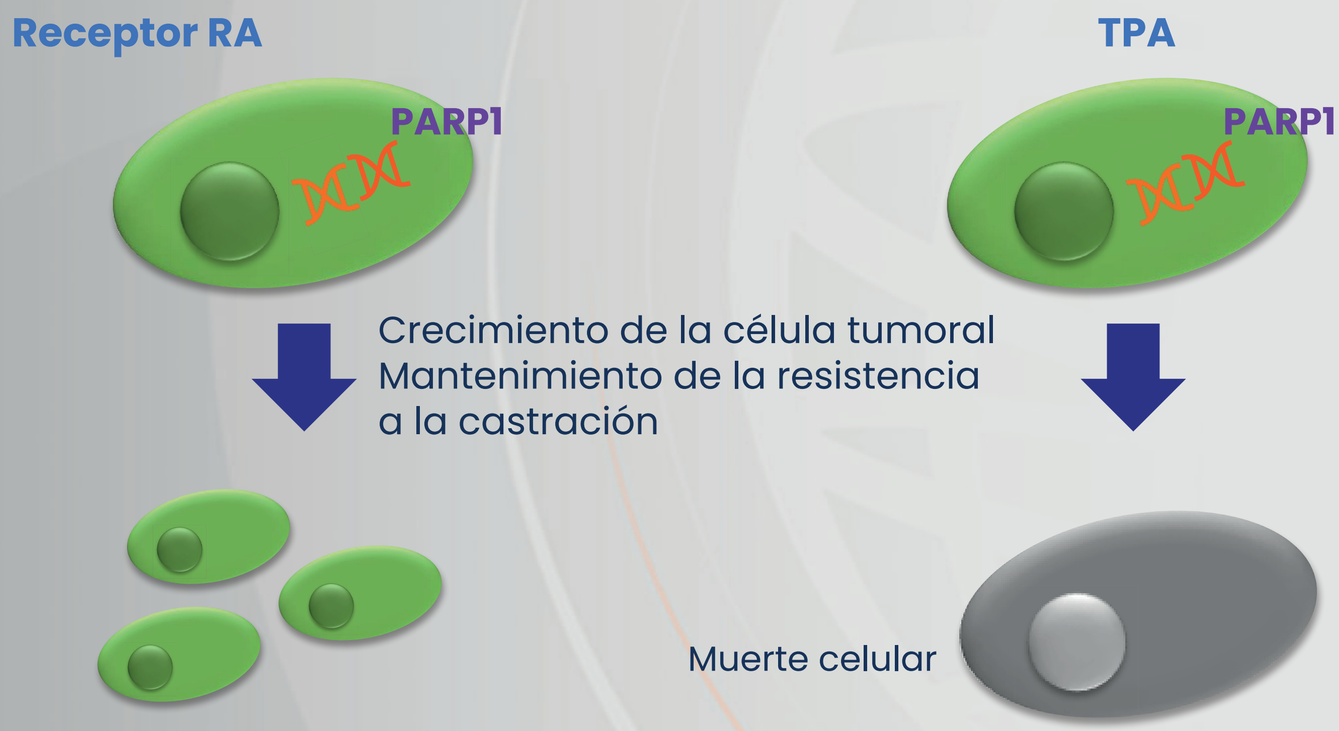


Relacionado con AKT, proteína quinasa B, ATR, gen ataxia telangiectasia mutado y RAD3.
Virtanen V, et al. Genes (Basel). 2019;10:565..

touch ONCOLOGY®

¿Hay algún fundamento para combinar los PARPi y los inhibidores de señalización del RA?

Sinergia entre PARP1 y la regulación de la vía de señalización hormonal

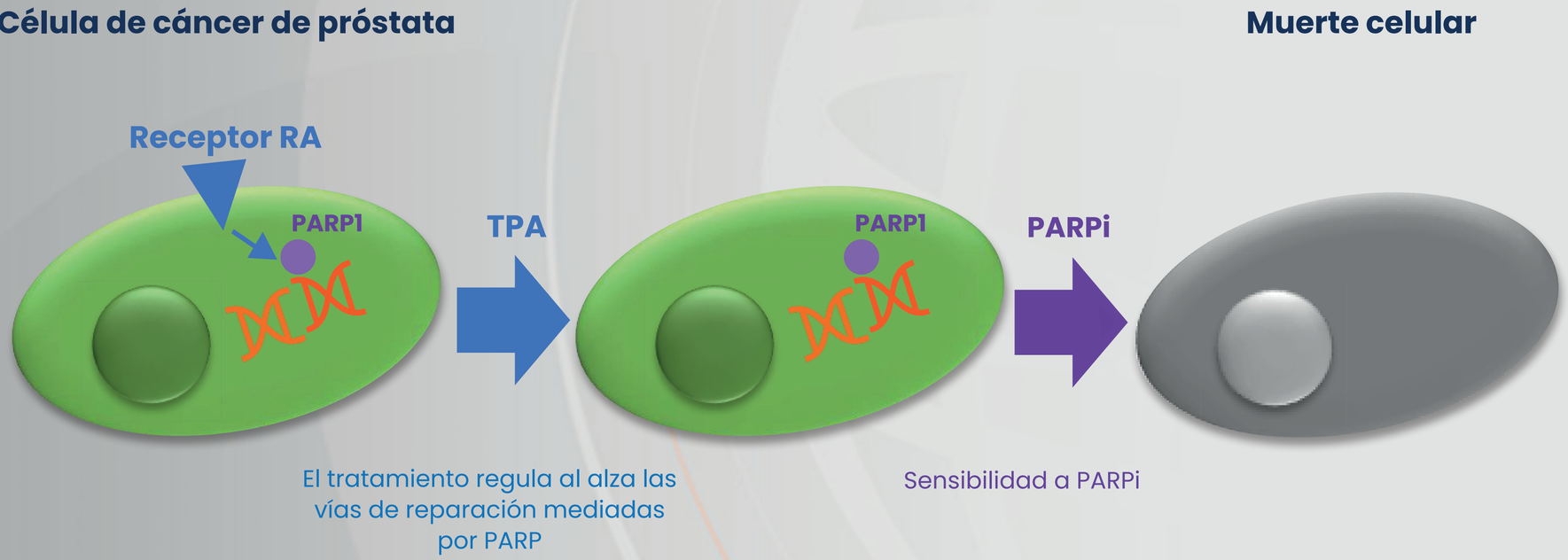


Antonarakis ES, et al. Eur Urol Oncol. 2020;3:594–611.

touch ONCOLOGY®

¿Cuál es el papel óptimo de PARPi en CPRCm?

La TPA regula al alza la PARP



Antonarakis ES, et al. Eur Urol Oncol. 2020;3:594–611.

Niraparib en combinación con una TPA: ensayo MAGNITUDE

En curso ✓ Fase de selección ✓

Ensayo clínico de fase III

1000 hombres

- Estado DRD identificado
- Puntuación de ≤3 en la pregunta 3 del formulario del Cuestionario breve del dolor (el peor dolor en las últimas 24 horas)
- No se recibió un tratamiento resistente a la castración metastásica más que la TPA en curso y ≤4 meses de acetato de abiraterona más prednisona

Niraparib + Acetato de abiraterona + Prednisona

Acetato de abiraterona + Prednisona

- **Criterio principal de valoración: SLPr**
- **Criterio secundario de valoración: SG, tiempo hasta la progresión sintomática, tiempo hasta la iniciación de la quimioterapia citotóxica**

DRD, defecto en el gen de reparación del ADN.
NCT03748641. Disponible en: ClinicalTrials.gov (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Olaparib en combinación con una TPA: ensayo PROpel

En curso ✓ | Fase de selección ✗ | Cerrado ✓

Ensayo clínico de fase III

720 hombres

- Estado DRD identificado
- Privación de andrógenos en curso con orquiectomía bilateral o un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina
- Evidencia documentada de enfermedad progresiva
- Esperanza de vida de al menos 6 meses

Olaparib + Acetato de abiraterona

Acetato de abiraterona

- **Criterio principal de valoración: SLPr**
- **Numerosos criterios de valoración**

NCT03732820. Disponible en: ClinicalTrials.gov (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

Talazoparib en combinación con una TPA: ensayo TALAPRO-2

En curso ✓ Fase de selección ✓

Ensayo clínico de fase III

1037 hombres

- Enfermedad asintomática o mínimamente sintomática
- Enfermedad progresiva al ingreso al estudio
- Estado de rendimiento de GOCE de 0 o 1
- Esperanza de vida de al menos 12 meses
- Anteriormente tratado con NHT o taxano
- Sin recibir previamente nuevos agentes inhibidores de eje de andrógenos

Talazoparib + Enzalutamida

Enzalutamida

- **Criterio principal de valoración: SLPr**
- **Criterios secundarios de valoración: SG; respuesta del PSA de ≥50 %; tiempo hasta la progresión del PSA, evento esquelético, quimio, antineoplástico, iniciación a los opiáceos; EA; RCP**

GOCE, Grupo Oncológico Cooperativo del Este; NHT, terapia neoadyuvante hormonal; RCP, resultados comunicados por el paciente.
NCT03395197. Disponible en: ClinicalTrials.gov (acceso 17 de febrero de 2021).

touch ONCOLOGY®

PARPi + **TPA** → **Efecto sinérgico**

Los ensayos en Fase III de PARPi más TPA siguen en curso

¡Se esperan los resultados con impaciencia!

Más progreso para nuestros pacientes con CPRCm

touch ONCOLOGY®