

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PROfound: Supervivencia global y Libre de progresión con Olaparib frente a Abiraterona o Enzalutamida, en pacientes con Cáncer de próstata resistente a castración, metastásico y mutación BRCA, durante una media de seguimiento de 13 meses.

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, on behalf of the PROfound Study investigators. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;382:2091-2102

Abreviaturas: EA: efecto adverso; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,56-0,86), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,56-0,86).

INTRODUCCIÓN: Los daños del ADN se reparan de forma natural mediante al menos 4 vías conocidas actualmente: a) la reparación por escisión de nucleótidos; b) la reparación por escisión de bases; c) la unión no homóloga; y d) la recombinación homóloga. Las proteínas BRCA participan en la reparación por recombinación homóloga. Cuando hay mutaciones en los genes que expresan las BRCA1 y BRCA2, la reparación por esa vía queda deteriorada o inhibida, con lo que la célula tumoral tendría que morir si no hubiera otras vías sustitutas de reparación. Las proteínas reparadoras Poli ADP-ribosa Polimerasas (PARP) reparan el ADN dañado cuando la vía anterior no funciona, haciendo que la célula tumoral siga desarrollándose y creciendo. Es lógico pensar que, si logran inhibirse las PARP, el ADN dañado no se repararía por esta vía, facilitando la muerte celular. Olaparib es un fármaco que inhibe las PARP, y pretende probarse mediante ensayos clínicos para evaluar su balance de beneficios que justifique los daños, inconvenientes y costes. El PROfound se ha diseñado e implementado para comprobar esto en pacientes con cáncer de próstata estadio IV resistente a castración (y por ello susceptibles de tratarse con abiraterona o enzalutamida), pero además con mutaciones en los genes que expresan las proteínas reparadoras BRCA, porque estas mutaciones se asocian con cánceres de próstata más agresivos.

OBJETIVO: Comparar los beneficios (Supervivencia Global y Libre de Progresión) y los daños (efectos adversos) en pacientes con Cáncer de próstata resistente a castración y metastásico, con alteración en determinados genes de expresión de proteínas con función en la reparación del ADN por la vía de recombinación homóloga (BRCA ó ATM), que se tratan con Olaparib frente a Abiraterona o Enzalutamida, en un período de observación de hasta 24 meses [cuya media de seguimiento resultó de 13 meses].

MÉTODOS: Ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico, abierto, estratificado por uso previo de taxanos (sí vs no) y por enfermedad medible (sí vs no). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión, y la supervivencia global una de las secundarias.

RESULTADOS: En una media de seguimiento de 13 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 162 pacientes con Olaparib frente a 83 con Abiraterona o Enzalutamida; y para los efectos adversos, 256 y 130 respectivamente.

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias según el sistema GRADE en el **suplemento 2**.

1º Mortalidad global [en 13 meses]

En 13 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la Mortalidad global condicionada a las censuras entre un 33% en el grupo de Olaparib frente a un 46% en el grupo de Abiraterona o Enzalutamida; HR 0,64 (0,43-0,97); **NNT 3 (2 a 4) en 6 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 13 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 10,5 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **0,9 meses (28 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c)** 1,6 meses de *tiempo en mortalidad*, y por tanto *sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 13 meses si los ocho se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento de muerte a los 8 meses si los ocho se tratan con el control; **b)** 4 no tendrán el evento muerte en los 13 meses ni siquiera con el control; y **c)** 3 tendrán el evento de muerte tras 8,6 meses con la intervención y tras 8 con el control.

2º Progresión de enfermedad o muerte [en 6 meses]

En 6 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la Progresión o muerte condicionada a las censuras entre un 40% en el grupo de Olaparib frente a un 77% en el grupo de Abiraterona o Enzalutamida; HR 0,34 (0,25-0,47); **NNT 3 (2 a 4) en 6 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 6 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 3,5 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **1,4 meses (42 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSEv)** gracias a la intervención; y **c)** 1,1 meses de *tiempo en progresión o mortalidad*, y por tanto *sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 3, encontramos que, de cada 3 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento progresión o muerte durante los 6 meses si los tres se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento progresión o muerte a los 2 meses si los tres se tratan con el control; **b)** 1 no tendrán el evento progresión o muerte en 3 meses ni siquiera con el control; y **c)** 1 tendrán el evento progresión o muerte tras 2 meses con la intervención y con el control.

3º Efectos adversos:

1º No se encontraron diferencias en: **EA que conducen a la muerte asociados al tratamiento:** 3,8% en ambos grupos.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de olaparib en: **a) Todos los EA de cualquier grado: 95% vs 88%; b) Cualquier EA grado \geq 3: 51% vs 38%; c) Interrupción temporal del tratamiento debida a los EA: 45% vs 18%; d) Reducción de dosis del tratamiento debida a los EA: 22% vs 4%; e) Abandono del tratamiento debido a los EA: 18% vs 8%;**

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Paciente de 68 años [rango 47 a 86], con cáncer de próstata resistente a castración, metastásico, BRCA + o ATM +

ECA PROfound, media de seguimiento 13 meses	Olaparib, n = 162	Abiraterona o Enzalutamida, n = 83	Medidas del efecto calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores.		
	% Supervivencia condicionada por las censuras	% Supervivencia condicionada por las censuras	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

Supervivencia Libre de Progresión

A los 6 meses	60% (50 a 69%)	23%	0,34 (0,25-0,47)	37,6% (27,1% a 46,2%)	3 (2 a 4)
	En la curva da 60%				

Supervivencia Global

A los 13 meses	67% (55 a 77%)	54%	0,64 (0,43-0,97)	13,33% (1% a 22,57%)	8 (4 a 100)
	En la curva da 67%				

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: Función de Supervivencia de Kaplan y Meier; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Tabla t-1 [OS, Grupo Ai vs Grupo Ac]: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas.

En un área de:	Grupo Ai: Olaparib, n=162	Grupo Ac: Abirat o Enzalut, n=83	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSEv, días
	Media tS, meses	Media tS; meses		
Supervivencia global	11,4	10,5	0,9	28

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Grupo Ai: Olaparib, n=162	Grupo Ac: Abirat o Enzalut, n=83	Prolongación de la Mediana de S
Mediana de S meses	Mediana de S meses	meses
18,5	15,1	3,4

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	1,6	12,3%	49
PtS por la intervención	0,92	7,1%	28
tS sin la intervención	10,5	80,6%	319
	13,00		396

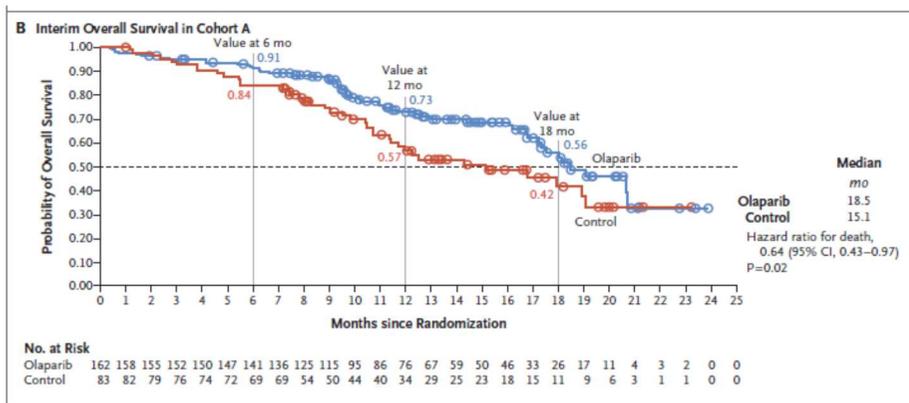


Gráfico "Los 3 tiempos biográficos (3tB)": Prolongación del tiempo medio de supervivencia (PtS)

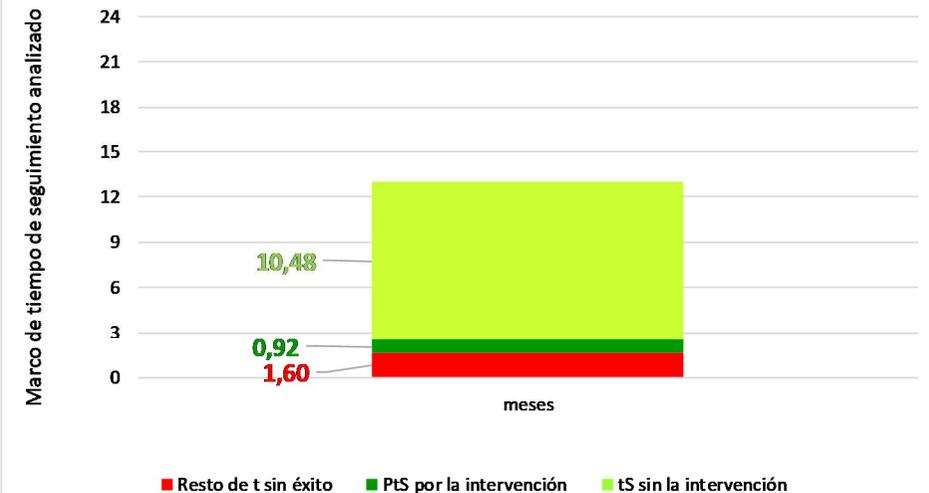


Gráfico g-1.b [OS, Grupo Ai vs Grupo Ac vs Población Española de 65-75 años]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos de cada 100 personas (3d%)" en Mortalidad global, a los 6, 12, 18, y 24 meses.



Tabla t-2 [PFS, Grupo Ai vs Grupo Ac]: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tsLEv) por las áreas bajo las curvas.

En un área de: 12 meses	Grupo Ai: Olaparib, n= 162	Grupo Ac: Abirat o Enzalut, n= 83	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media tsLEv, meses	Media tsLEv, meses		
Supervivencia libre de Progresión	7,48	4,22	3,25	99

Abreviaturas: **tsLEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Grupo Ai: Olaparib, n= 162	Grupo Ac: Abirat o Enzalut, n= 83	Prolongación de la Mediana SLEv meses
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	
7,4	3,6	3,8

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	4,5	37,7%	138
PtSLEv por la intervención	3,3	27,1%	99
tSLEv sin la intervención	4,2	35,2%	129
	12,00		365

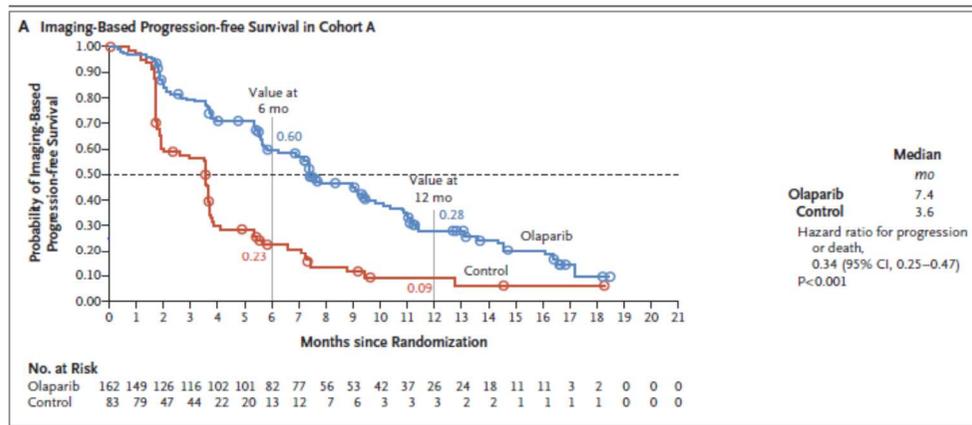


Gráfico "Los 3 tiempos biográficos (3tB)": Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)

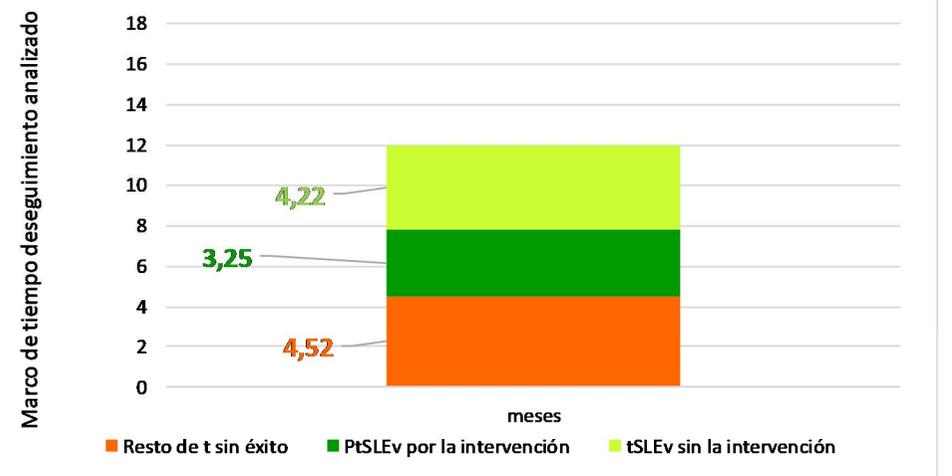


Gráfico g-2.a [PFS, Grupo Ai vs Grupo Ac]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Progresión o muerte, a los 6, 12 y 18 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	6,0	4	1	1
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	6,8 meses	24 meses de los 6 del grupo Interv	9,3 meses de los 6 del grupo Contr	45
Resto de t sin éxito	4,52	27	47	3
PtSLEv por la intervención	3,25		45	2
tSLEv sin la intervención	4,22		25	
	12,00	72	72	

20200528-ECA PROfou, CáPrResCast-met BRCA+ u otr [Olap vs Abir o Enzal], +OS +PFS. Bono

Marta González Cordero y Ofic Eval Mtos SES

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, on behalf of the PROfound Study investigators. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;383(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa2005288. Epub 2020 Apr 22. **CáPr-ResCast-m BRCA+ [Olap vs Abir o Enzal]; 22-abr-2022**

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	20,9	13,3
---	------	------

NOTA: puede representarse llegando los 6 pacientes, a los 12 meses

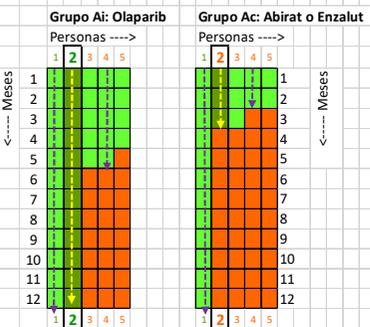
Progresión de enfermedad o muerte

Grupo Ai vs Grupo Ac
 Grupo Ai: Olaparib, n= 162
 Grupo Ac: Abiraterona o Enzalutamida, n= 83

En 6 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
40,00%	77%	37%	2,7
Los 3 destinos NNT	1,1	1,0	0,6
23,0%	60,0%		p < 0,05



En 12 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
72,00%	91%	19%	5,3
Los 3 destinos NNT	3,79	1,00	0,47
9,0%	28,0%		p ???



En 18 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
90,00%	92%	2%	50,0
Los 3 destinos NNT	45,0	1	4,0
8,0%	10,0%		p ???

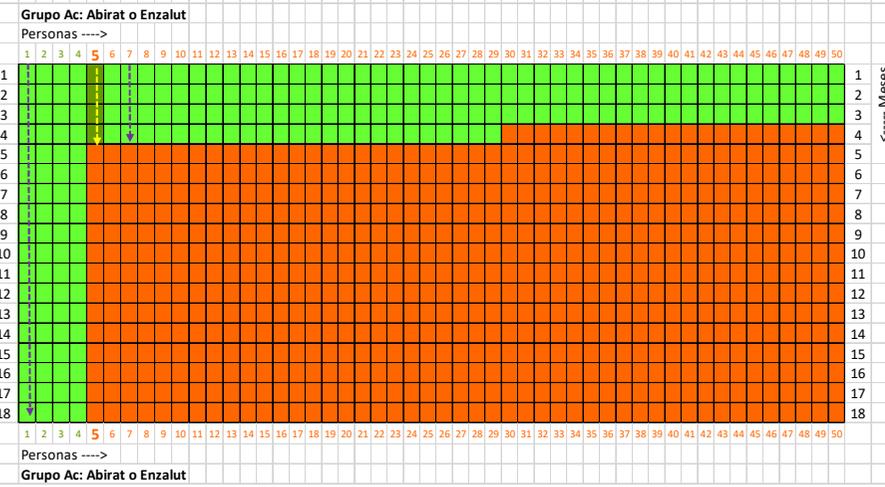
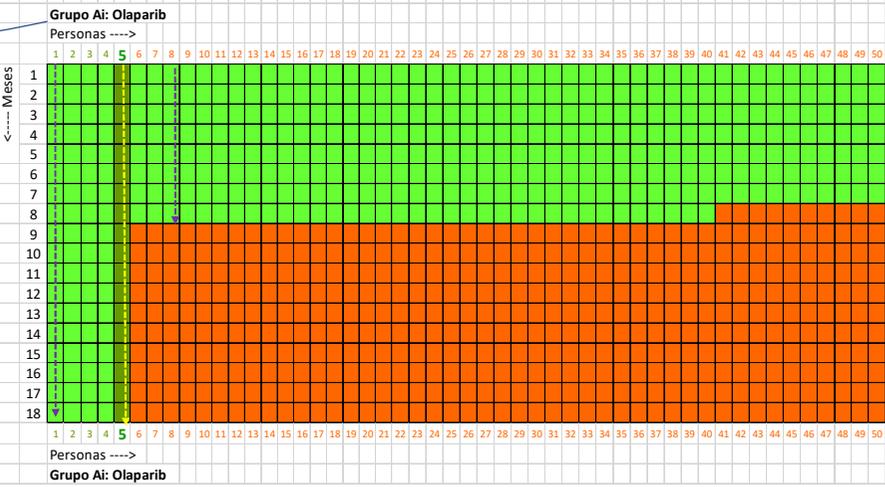


Gráfico g-2.b [PFS, Grupo Ai vs Grupo Ac]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos de cada 100 personas (3d%)” en Progresión o muerte, a los 6, 12 y 18 meses.

Marta González Cordero y Ofic Eval Mtos SES

CáPr-ResCast-m BRCA+ [Olap vs Abir o Enzal]; 22-abr-2022

Los 3 destinos de cada 100 (3d%)	100,0	90	2	8
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 100 del grupo Interv	meses de los 100 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	9,20	920	1331	20
PtSLÉv por la intervención	4,10	880		43
tSLÉv sin la intervención	4,69	469		
	18,00	1800	1800	

20200528-ECA PROFou, CáPrResCast-met BRCA+ u otr [Olap vs Abir o Enzal], +OS +PFS. Bono de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, on behalf of the PROfound Study investigators. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;382:2091-2102.

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	180	144
	699,6	325,4

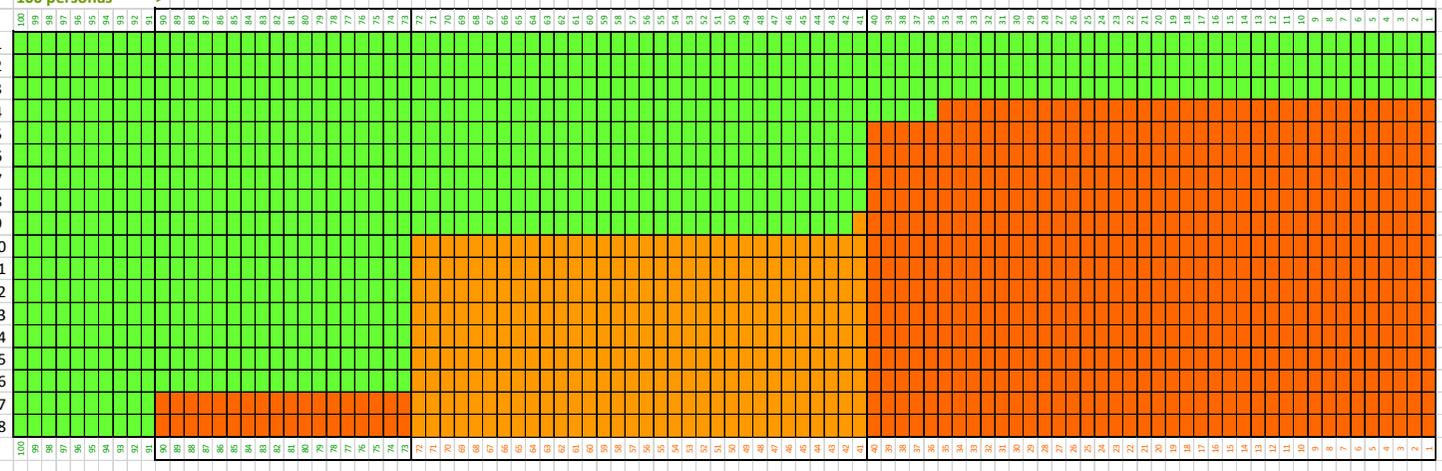
NOTA: puede representarse llegando los 100 pacientes, a los 18 meses

Progresión de enfermedad o muerte
 Grupo Ai vs Grupo Ac
 Grupo Ai: Olaparib, n= 162
 Grupo Ac: Abiraterona o Enzalutamida, n= 83

ECA PROFOUND, edad mediana 68 años [rango, 47-86], con CáPrResCast-met BRCA+ u otr [Olaparib]
 100 personas ----->

En 6 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

RA interv	RA contr	RAR	NNT
40,00%	77%	37%	2,7
Los 3 destinos NNT	1,1	1,0	0,6
23,0%	60,0%	p < 0,05	
3 dest cada 100, 3d%	40,0	37,0	23,0
	77,0		



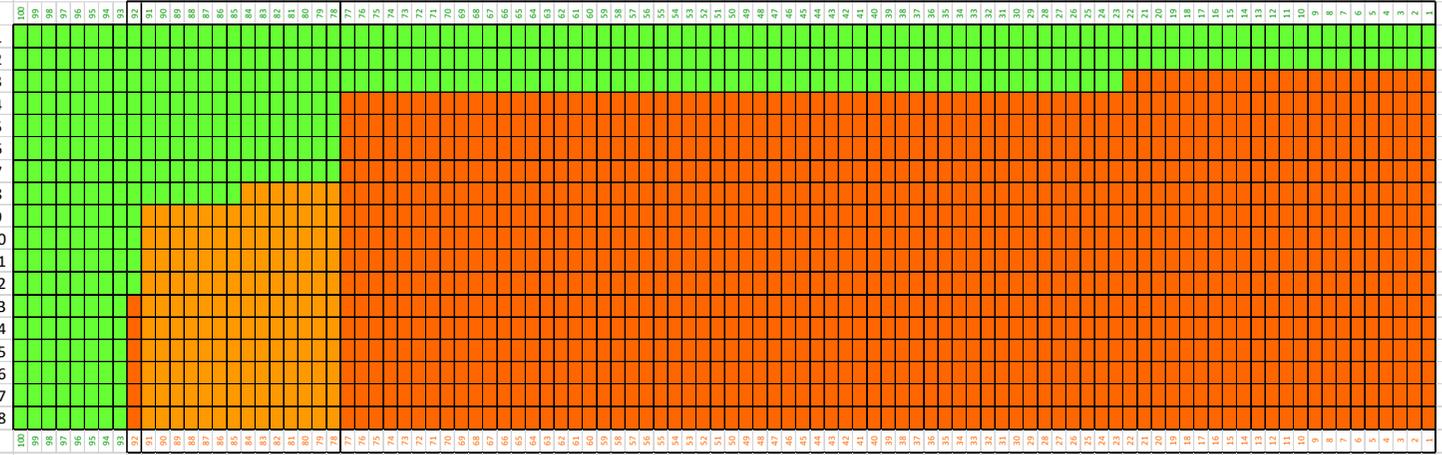
En 12 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

RA interv	RA contr	RAR	NNT
72,00%	91%	19%	5,3
Los 3 destinos NNT	3,79	1,00	0,47
9,0%	28,0%	p ???	
3 dest cada 100, 3d%	72,0	19,0	9,0
	91,0		

ECA PROFOUND, edad mediana 68 años [rango, 47-86], con CáPrResCast-met BRCA+ u otr [Abiraterona o Enzalutamida]
 100 personas ----->

En 18 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

RA interv	RA contr	RAR	NNT
90,00%	92%	2%	50,0
Los 3 destinos NNT	45,0	1	4,0
8,0%	10,0%	p ???	
3 dest cada 100, 3d%	90,0	2,0	8,0
	92,0		



	Nº pac-mes con Evento	Nº pac-mes en 18 m	%Ev = Ev/100 pac-mes
Interv	920	1800	51,1%
Contr	1331	1800	73,9%
RR =	0,69		
PtS en 100 pers=	411	meses	en 18 meses
PtS / pers=	4,11	meses	en 18 meses

Personas ---->
 Grupo Ac: Abirat o Enzalut

Tabla 3 [PFS-OS, Grupo Ai vs Grupo Ac]: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y en Mortalidad", a los 6, 12 y 18 meses.

	Grupo Ai: Olaparib, n=162 meses	Grupo Ac: Abirato Enzalut, n=83 meses		Grupo Ai: Olaparib, n=162 meses	Grupo Ac: Abirato Enzalut, n=83 meses		Grupo Ai: Olaparib, n=162 meses	Grupo Ac: Abirato Enzalut, n=83 meses
tS vivido SIN evento	4,85	3,47		7,48	4,22		8,80	4,69
tS vivido CON Evento	0,89	2,14		3,21	5,78		5,88	8,38
t de Mortalidad	0,26	0,39		1,32	2,00		3,33	4,92
Total t analizado	6,0	6,0		12,0	12,0		18,0	18,0

Gráfico 3 [PFS-OS, Grupo Ai vs Ac]: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y en Mortalidad" entre el Grupo Ai: [Olaparib] vs el Grupo Ac [Abiraterona o Enzalutamida] a los 6, 12 y 18 meses

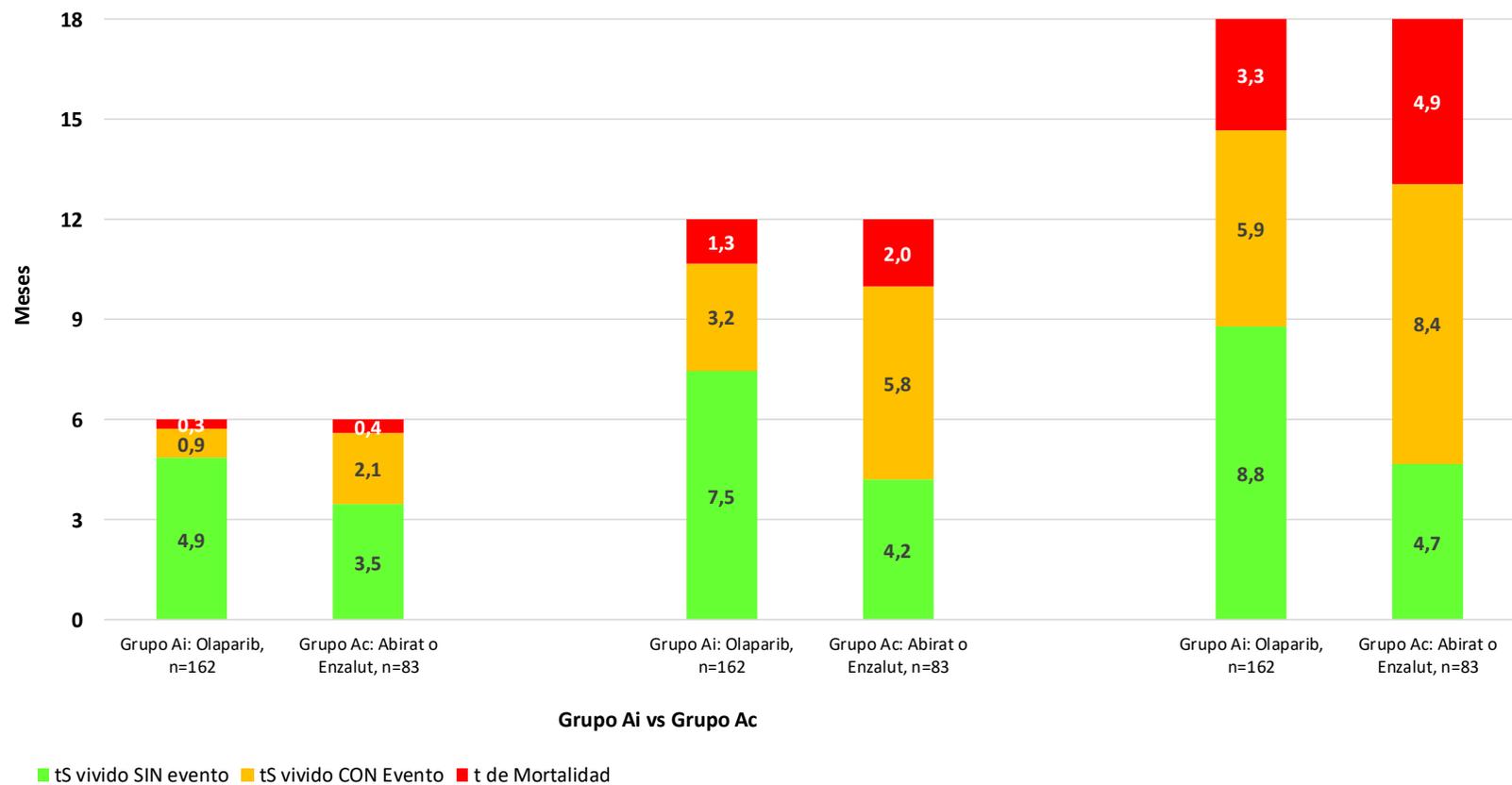


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA).						
ECA PROfound, media de seguimiento 13 meses	Grupo de Olaparib ; n _i = 256	Grupo de Abiraterona o Enzalutamida ; n _c = 130	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Todos los EA de cualquier grado	244 (95,3%)	114 (87,7%)	1,09 (1,01-1,17)	-7,62% (-13,29% a -0,58%)	-13 (-172 a -8)	77,87%
<i>Todos los EA Grados ≥3 (*)</i>	<i>130 (50,8%)</i>	<i>49 (37,7%)</i>	<i>1,35 (1,05-1,73)</i>	<i>-13,09% (-23,6% a -3,16%)</i>	<i>-8 (-32 a -4)</i>	<i>68,34%</i>
Interrupción temporal del tratamiento debida a los EA	115 (44,9%)	24 (18,4%)	2,43 (1,65-3,58)	-26,46% (-36,08% a -18,07%)	-4 (-6 a -3)	99,92%
Reducción de dosis del tratamiento debida a los EA	57 (22,2%)	5 (3,8%)	5,79 (2,38-14,09)	-18,42% (-25,14% a -12,51%)	-5 (-8 a -4)	99,65%
Abandono del tratamiento debido a los EA	46 (17,9%)	11 (8,4%)	2,12 (1,14-3,96)	-9,51% (-16,89% a -3,17%)	-11 (-32 a -6)	70,14%
Muerte debida a los EA	10 (3,9%)	5 (3,8%)	1,02 (0,35-2,91)	-0,06% (-5,22% a 3,76%)	-1664 (27 a -19)	2,67%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Olaparib	Abiraterona o Enzalutamida
95	88
51	38
45	18
22	4
18	8
4	4

Abreviaturas: **EA**: efecto/s adverso/s; **IC**: intervalo de confianza; **NNT**: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.

(*) **Grado 1**: Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2**: Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3**: Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4**: Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5**: Muerte relacionada con algún efecto adverso.

Tabla nnt-3: Respuestas parcial y completa del tumor.						
ECA PROfound, media de seguimiento 13 meses	Grupo de Olaparib; n _i = según la línea horizontal	Grupo de Abiraterona o Enzalutamida; n _c = según la línea horizontal	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas.			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta global (completa + parcial)	28/84 (33,33%)	1/43 (2,33%)	14,33 (2,02-101,81)	-31,01% (-44,37% a -20,22%)	-3 (-5 a -2)	97,61%
<i>Respuesta completa</i>	<i>No informan</i>	<i>No informan</i>				
<i>Respuesta parcial</i>	<i>No informan</i>	<i>No informan</i>				

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Olaparib	Abiraterona o Enzalutamida
33	2

Abreviaturas: **IC**: intervalo de confianza; **NNT**: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.