

## SINOPSIS DEL INFORME DE INVESTIGACIÓN 1122309 (PROTOCOLO CO39303)

NOMBRE DEL PATROCINADOR/COMPAÑÍA: F. Hoffmann-La Roche Ltd. NOMBRE DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO: Ipatasertib (RO5532961) NOMBRE COMERCIAL: Ipatasertib	(PARA USO EXCLUSIVO DE LAS AUTORIDADES NACIONALES)
--	--

TÍTULO DEL ESTUDIO/N.º DEL INFORME/FECHA DEL INFORME

**Informe final simplificado del estudio clínico: Estudio CO39303 (IPATential150)**, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de Fase III que evalúa Ipatasertib más abiraterona más prednisona/prednisolona, relativo a placebo más abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes varones adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, asintomático o levemente sintomático, sin tratamiento previo. Informe N.º 1122309. Octubre de 2024.

**Fundamento de un informe de estudio clínico simplificado:**

No se está buscando continuar el uso de Ipatasertib en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) debido a la falta de un beneficio significativo a la supervivencia general (SG). Este CSR final se escribe en formato simplificado porque este estudio no pretende respaldar una afirmación de eficacia. Los resultados de eficacia de los segundos análisis intermedios y finales de SG basados en las fechas de corte clínico (CCOD) del 21 de septiembre de 2021 y 31 de diciembre de 2022, respectivamente, y los resultados completos de seguridad hasta la última visita del último paciente (LPLV) del 24 de abril de 2024 se presentan en este CSR final.

CANTIDAD DE CENTROS Y PAÍSES DEL ESTUDIO

Este estudio se llevó a cabo en 181 centros en 26 países: España (14 centros), Federación de Rusia (6), Italia (11), Hungría (5), Francia (13), Reino Unido (6), Grecia (4), Polonia (5), Dinamarca (2), Israel (4), Portugal (3), Bélgica (3), Irlanda (3), Noruega (2), Austria (3), Japón (19 sitios), República de Corea (7), Australia (5), Tailandia (4), Taiwán (4), China (6), Estados Unidos de América (33 sitios), Canadá (8), Brasil (4 sitios), México (5), Costa Rica (2).

No hay cambios en el número de centros y países como se presenta en el CSR primario (Informe N.º 1082206).

PUBLICACIONES (SI LAS HAY)	<p><b>Publicaciones:</b> Matsubara et al. 2023; Kotani et al. 2022; Sweeney et al. 2021</p> <p><b>Presentaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De Bono et al. 2021. (Resumen y presentación) Sociedad Americana de Oncología Clínica – Simposio sobre cánceres genitourinarios (ASCO-GU), febrero de 2021.</li> <li>Sweeney et al. 2022. (Resumen) Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), junio de 2022.</li> </ul> <p>Se anexan las publicaciones y presentaciones (Anexo 16.1.11).</p>
FASE DEL ESTUDIO	III
PERIODO DEL ESTUDIO	Primer paciente incluido: 30 de junio de 2017 Bloqueo de la base de datos: 29 de junio de 2024 Última visita del último paciente: 24 de abril de 2024
METODOLOGÍA	<p>El estudio CO39303 fue un estudio de Fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Este estudio se diseñó para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de ipatasertib más abiraterona en comparación con placebo más abiraterona. La población de pacientes objetivo era de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin tratamiento previo para CPRCm. Los análisis se basaron en la intención de tratar (ITT) y las poblaciones de pérdida del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), estas últimas se definen mediante el ensayo de inmunohistoquímica (IHQ) Ventana PTEN. Los pacientes deben haber tenido un resultado válido de IHQ de PTEN del tumor para ser incluidos.</p> <p>El estudio consistió en incluir a aproximadamente 1100 pacientes en aproximadamente 200 centros en todo el mundo en aproximadamente 20 meses. Los pacientes chinos incluidos en el estudio global (principal) se analizaron junto con todos los demás pacientes incluidos en el estudio principal y se informaron en este CSR final.</p> <p>Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad se aleatorizaron en una proporción 1:1 a uno de los dos brazos de tratamiento a continuación (cada uno compuesto por ciclos de 28 días de administración oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brazo 1: abiraterona (1000 mg QD) más prednisona/prednisolona (5 mg BID) más ipatasertib (400 mg QD)</li> <li>Brazo 2: abiraterona (1000 mg QD) más prednisona/prednisolona (5 mg BID) más placebo (equivalente al aspecto de ipatasertib).</li> </ul> <p>Las evaluaciones del estudio (eficacia, seguridad, resultados informados por el paciente y mediciones PK) y el momento de esas evaluaciones durante cada ciclo de 28 días se presentan en el Protocolo.</p>

CANTIDAD DE PACIENTES (PLANIFICADA Y ANALIZADA)	<p><u>Reclutamiento planeado:</u> 1100 pacientes</p> <p><u>Reclutamiento real:</u> 1101 pacientes (547 pacientes aleatorizados al brazo de Ipat + Abi y 554 pacientes al brazo de Pbo + Abi)</p>
DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS PRINCIPALES DE INCLUSIÓN	<p>Se incluyó en el estudio CO39303 a pacientes varones asintomáticos o levemente sintomáticos de <math>\geq 18</math> años de edad sin tratamiento previo para CPRCm con un resultado válido de IHQ de PTEN.</p>
TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO, DOSIS, MODO DE ADMINISTRACIÓN Y NÚMEROS DE LOTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tratamientos del estudio:</u> ipatasertib o placebo equivalente, abiraterona y prednisona/prednisolona, comenzando en el Día 1 del Ciclo 1 (ciclos de tratamiento de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad, o toxicidad intolerable, o el inicio de una nueva terapia antineoplásica.</li> </ul> <p><u>Dosis y modo de administración:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipatasertib: 400 mg por vía oral una vez al día (QD),</li> <li>• placebo: oral QD</li> <li>• abiraterona (1000 mg oral QD)</li> <li>• prednisona/prednisolona (5 mg por vía oral dos veces al día [BID])</li> </ul> <p>Los <u>números de lote</u> se proporcionan en la sección de documentación del estudio (Apéndice 16.1.6) de este informe</p>
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO	<p>Todos los pacientes elegibles recibieron 1000 mg de abiraterona administrada por vía oral una vez al día (QD), 5 mg de prednisona/prednisolona por vía oral BID, e ipatasertib a una dosis de 400 mg (brazo experimental) o placebo administrado por vía oral QD (grupo de referencia). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, retiro electivo del estudio o finalización o conclusión del estudio.</p>

## RESUMEN DE OBJETIVOS Y PUNTOS DE MEDICIÓN

Objetivos	Punto(s) de medición correspondiente(s)	Métodos estadísticos
<b>Objetivos de eficacia coprimarios</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la eficacia en la población de ITT</li> <li>• Evaluar la eficacia en pacientes con tumores con pérdida de <i>PTEN</i> por IHQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLPr evaluada por el investigador, según los criterios del PCWG3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los factores de estratificación de aleatorización se utilizaron como se especifica en el protocolo, y los factores de estratificación se registraron en el IxRS en el momento de la aleatorización y se utilizaron en el análisis estratificado primario de acuerdo con el SAP</li> <li>• Se usó un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado para estimar el IR y el IC del 95 %</li> <li>• Se proporcionaron los resultados de la prueba de rango logarítmico</li> <li>• El enfoque de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la SLPr mediana para cada brazo de tratamiento y la curva de Kaplan-Meier se construyó para proporcionar una descripción visual de la diferencia entre los brazos de tratamiento</li> </ul>
<b>Objetivos de eficacia secundarios <sup>a</sup></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el beneficio clínico en la población de ITT y en pacientes con tumores con pérdida de <i>PTEN</i> por IHQ</li> </ul>	<p>Puntos de medición secundarios clave con error de tipo 1 controlados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia general</li> </ul> <p>Puntos de medición secundarios adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo hasta la progresión del dolor</li> <li>• Tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata</li> <li>• Tiempo hasta el deterioro de la función según QLQ-C30 PF y RF de EORTC</li> <li>• Tiempo hasta la progresión del APE, según los criterios del PCWG3</li> <li>• Tiempo hasta el primer uso de opioides</li> <li>• Tiempo hasta el evento esquelético sintomático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La misma metodología que para los puntos de medición coprimarios de eficacia para los puntos de medición de tiempo hasta el evento. Consulte el SAP v2.0 para conocer otros puntos de medición</li> </ul>

Objetivos	Punto(s) de medición correspondiente(s)	Métodos estadísticos
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de respuesta objetiva según los criterios de RECIST v1.1 y PCWG3 en pacientes con enfermedad mensurable</li> <li>• Duración de la respuesta<sup>b</sup></li> <li>• Tasa de respuesta del APE</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la eficacia en pacientes con tumores con pérdida de <i>PTEN</i> por NGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLPr evaluada por el investigador según los criterios del PCWG3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misma metodología que para los puntos de medición coprimarios de eficacia</li> </ul>
<b>Objetivos exploratorios de eficacia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el beneficio clínico en la población de ITT y en pacientes con tumores con pérdida de <i>PTEN</i> por IHQ y NGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión radiográfica con evaluación del IRF</li> <li>• SLP después de la siguiente línea de tratamiento</li> <li>• Tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, según QLQ-C30 GHS de EORTC</li> <li>• Tiempo hasta el deterioro de los síntomas urinarios según la escala urinaria QLQ-PR25 de EORTC</li> <li>• Tiempo hasta el deterioro de la fatiga según la escala de fatiga QLQ-C30 de EORTC</li> <li>• SLP clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misma metodología que para los puntos de medición coprimarios de eficacia</li> <li>• Resúmenes descriptivos</li> </ul>
<b>Objetivo de seguridad</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la seguridad en la población de ITT y en pacientes con tumores con pérdida de <i>PTEN</i> por IHQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia, naturaleza y gravedad de los eventos adversos. La gravedad se determina usando los CTCAE del NCI, v4.0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los análisis de seguridad se basaron en la población evaluable en materia de seguridad.</li> <li>• Estadísticas descriptivas (frecuencias y porcentajes)</li> </ul>

Objetivos	Punto(s) de medición correspondiente(s)	Métodos estadísticos
<b>Objetivo de farmacocinética</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caracterizar la farmacocinética de ipatasertib y abiraterona</li> <li>• Caracterizar la exposición a ipatasertib y la exposición a abiraterona en relación con la eficacia y la seguridad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración plasmática de ipatasertib y abiraterona en puntos del tiempo específicos para el análisis utilizando la metodología PK de población</li> <li>• Relación entre la concentración plasmática o los parámetros PK de ipatasertib y abiraterona, a través de puntos de medición de seguridad y eficacia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los análisis PK se basaron en muestras PK evaluables.</li> </ul> <p>Los niveles de Ipatasertib y su metabolito (G-037720) se midieron los días 1 y 15 del ciclo 1, el día 1 del ciclo 3 y el día 1 del ciclo 6.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niveles de abiraterona se midieron el día 15 del ciclo 1 y el día 1 del ciclo 3.</li> </ul> <p>Se utilizó un modelo no lineal de efectos mixtos para la estimación de los parámetros de popPK para ipatasertib</p>
<b>Objetivos exploratorios de los biomarcadores</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar posibles biomarcadores predictivos y pronósticos en el tejido y plasma</li> <li>• Identificar posibles mecanismos de resistencia a los tratamientos del estudio mediante el análisis comparativo de posibles biomarcadores en la sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorar las posibles relaciones entre los biomarcadores a base de tejido y sangre y las características clínicas del paciente (p. ej., las características basales) y el resultado (p. ej., la duración de la SLPr)<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de biomarcadores exploratorios para comprender la asociación de estos marcadores con la respuesta al medicamento del estudio, incluida la eficacia y/o los eventos adversos</li> <li>• Los datos de la secuenciación completa del genoma (WGS) debían analizarse en el contexto de este estudio y explorarse en conjunto con los datos de otros estudios</li> </ul>
<b>Otros objetivos exploratorios</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recopilar las perspectivas de los pacientes con respecto a los eventos adversos sintomáticos clave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de proporción y cambio desde el punto basal en elementos seleccionados de PRO-CTCAE que capturan la calificación de los pacientes de la gravedad, frecuencia, interferencia y/o aparición de disminución del apetito, náuseas, vómito, diarrea,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis descriptivo de 11 elementos de PRO-CTCAE y la evaluación global del elemento de molestias por efectos secundarios del tratamiento</li> </ul>

Objetivos	Punto(s) de medición correspondiente(s)	Métodos estadísticos
	estreñimiento, fatiga y erupción	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recopilar servicios para el modelo farmacoeconómico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Servicios derivados de las puntuaciones en EQ-5D-5L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Servicios de salud de EQ-5D-5L para informar el modelo farmacoeconómico</li> </ul>

EQ-5D-5L = EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles; EORTC = Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; QLQ-C30 de EORTC = Cuestionario central de calidad de vida de la EORTC; GHS = estado de salud global; IHQ = inmunohistoquímica; IRF = Institución de revisión independiente; ITT = intención de tratar; NCI CTCAE v4.0 = Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0; NGS = secuenciación de siguiente generación; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3; PF = escala de la función física de 5 elementos del QLQ-C30 de EORTC; SLP = supervivencia libre de progresión; PK = farmacocinética; PRO-CTCAE = Versión de los criterios de terminología común para eventos adversos de resultados notificados por el paciente; APE = antígeno prostático específico; RECIST v1.1 = criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, Versión 1.1; RF = escala de desempeño de funciones de 2 elementos del QLQ-C30 de EORTC; SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica.

<sup>a</sup> Consultar el Protocolo v8, Sección 6, para ver la definición especificada por el protocolo de puntos de medición de beneficios clínicos.

<sup>b</sup> Aunque la duración de la respuesta no figura como punto de medición secundario en la Tabla 1 del Protocolo v8 o la Tabla 1 de SAP v2, se incluye como punto de medición secundario en SAP v2, Sección 4.4.2.9.

<sup>c</sup> Consultar el Protocolo v8, Apéndice 2, para ver la definición específica del protocolo del análisis de biomarcadores.

**Notas:**

- Los puntos de medición exploratorios para la eficacia, los biomarcadores y otros objetivos no se analizaron para el CSR final. Los resultados de los análisis PK se presentan en la sección 6 del CSR principal (informe n.º 1082206).

## **RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

### **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES**

En la población de ITT, los brazos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características basales de la enfermedad. Una mayor proporción de pacientes en la población de ITT tuvo pérdida de PTEN por IHQ (529 de 1101 pacientes con resultados de IHQ evaluables en materia de PTEN [48.0 %]) en comparación con la pérdida de PTEN por NGS (208 de 518 pacientes con resultados de NGS evaluables en materia de PTEN [40.2 %]). La proporción de pacientes con aumento de APE como único factor de progresión y aquellos con APE y progresión radiográfica fueron similares, 44.9 % y 45.1 % respectivamente. Se detectaron metástasis óseas en el 84.2 % de los pacientes, mientras que las metástasis a ganglios linfáticos representaron el 39.1 % de los pacientes. De acuerdo con los criterios de inclusión del protocolo, la gran mayoría de los pacientes tenía un alto estado funcional basal (ECOG 0: 74.8 % o 1: 25.1 %).

En el tumor con pérdida de PTEN por población de IHQ, los grupos de estudio fueron comparables con respecto a las características basales de la enfermedad. La proporción de pacientes con aumento de APE como único factor de progresión y aquellos con APE y progresión radiográfica fueron del 41.8 % y el 48.4 % respectivamente. Se detectaron metástasis óseas en el 83.5 % de los pacientes, mientras que las metástasis a ganglios linfáticos representaron el 39.0 % de los pacientes. De acuerdo con los criterios de inclusión del protocolo, todos los pacientes tenían un alto estado funcional basal (ECOG 0: 76.2 % o 1: 23.8 %).

### **EXPOSICIÓN**

**Ipatasertib/placebo:** La mediana de la duración del tratamiento con ipatasertib/placebo fue más corta en el brazo de Ipat+Abi (11.1 meses) que en el brazo de Pbo+Abi (14.0 meses). La mediana de la intensidad de la dosis con respecto a la cantidad total de dosis (es decir, el porcentaje de la cantidad total de dosis dividido por la cantidad planificada de dosis) de ipatasertib/placebo fue del 97.5 % en el brazo de Ipat + Abi y del 100 % en el brazo de Pbo+Abi. Sin embargo, la mediana de la intensidad de la dosis con respecto a la dosis total planificada (utilizando 400 mg/día como referencia) fue del 91.26 % en el brazo de Ipat+Abi (métrica no aplicable para el brazo de Pbo+Abi).

**Abiraterona:** La mediana de la duración del tratamiento con abiraterona fue similar en ambos brazos de tratamiento (Ipat+Abi: 14.5 meses vs. Pbo+Abi: 14.1 meses). La mediana de la intensidad de la dosis con respecto a la cantidad total de dosis, así como con respecto a la dosis total planificada de abiraterona (utilizando 1000 mg/día como referencia) fue cercana al 100 % en ambos brazos.

### **RESULTADOS DE EFICACIA**

Los resultados de los análisis finales de los puntos de medición coprimarios de SLPr en la pérdida de ITT y PTEN por población IHQ y el primer análisis provisional de SG con base en el CCOD del 16 de marzo de 2020 se presentan en el CSR primario (Informe n.º 1082206).

Los hallazgos clave de eficacia presentados en este CSR son los siguientes:

- La SG fue un punto de medición secundario clave. Los datos estaban sin procesar en el primer análisis provisional de SG (CCOD del 16 de marzo de 2020). En el segundo análisis provisional de SG (CCOD 30 de septiembre de 2021), no se observó una mejora significativa en la SG con Ipat+Abi en comparación con Pbo+Abi en pacientes con tumores con pérdida de PTEN por IHQ con CPRCm asintomático o levemente sintomático sin tratamiento previo (IR, 0.95; IC del 95 %: 0.74, 1.21); valor p =0.6650; la SG en la población de ITT no se probó formalmente debido a la jerarquía de las pruebas (IR, 0.90; IC del 95 %: 0.76, 1.07); valor p =0.2289. Se observaron resultados similares en la SG nuevamente en el análisis final de la SG (CCOD 31 de diciembre de 2022) en la pérdida de PTEN por población IHQ (IR, 0.94; IC del 95 %: 0.76, 1.17); valor p =0.5698 y en la población de ITT (IR, 0.91; IC del 95 %: 0.79, 1.07); valor p =0.2515.
- Los otros puntos de medición secundarios, TRG, DR, tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo hasta el inicio de la terapia citotóxica, tiempo hasta la progresión del APE y tasa de respuesta al APE mostraron mejoras numéricas en el brazo de Ipat+Abi en la pérdida de PTEN por población IHQ e ITT en el momento de ambos análisis.
- El tiempo hasta el primer uso de opioides y el tiempo hasta los eventos esqueléticos sintomáticos permanecieron sin procesar en el momento del análisis final de la SG.

## RESULTADOS DE SEGURIDAD

---

El perfil de seguridad de ipatasertib en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona en general coincidió con los riesgos conocidos de cada componente individual del tratamiento del estudio. Los hallazgos clave de seguridad presentados en este CSR son los siguientes:

- Los EA más comunes (por TP) de cualquier grado (informados en  $\geq 20$  % de los pacientes) fueron: diarrea, hiperglucemia, fatiga, náuseas, erupción, anemia y alanina aminotransferasa incrementada en el brazo de Ipat + Abi, y diarrea, fatiga, artralgia y dolor de espalda en el brazo de Pbo+Abi.
- Los EA de cualquier grado que se informaron con mayor frecuencia (por TP, diferencia  $\geq 5$  %) en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi fueron: diarrea, hiperglucemia, náuseas, erupción, anemia, edema periférico, alanina aminotransferasa incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, disminución del apetito, vómito, disminución de peso corporal, prurito y erupción maculopapular.
- Se informaron EA de grado  $\geq 3$  en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (74.4 % vs. 45.4 %). Los EA de grado  $\geq 3$  más comunes (por TP) con una incidencia  $\geq 5$  % en cualquiera de los brazos de tratamiento fueron: diarrea, erupción, alanina aminotransferasa incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, hipertensión e hiperglucemia.
- Se informaron EA de grado 5 (EA con resultado mortal) en 39 pacientes (7.1 %) en el brazo de Ipat + Abi y 31 pacientes (5.7 %) en el brazo de Pbo + Abi. Los EA de grado 5 con incidencia  $\geq 2$  % en cualquiera de los brazos de tratamiento por SOC fueron trastornos cardíacos e infecciones e infestaciones.
- Se informaron EAS en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (45.7 % vs. 28.9 %). Los EAS notificados con mayor frecuencia (por TP) en  $\geq 2$  % de los pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento fueron: hiperglucemia, neumonía, infección de vías urinarias, diarrea, deshidratación, hematuria y erupción.
- Los EA que llevaron a la interrupción de ipatasertib/placebo se notificaron en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (24.7 % vs. 6.0 %). Los dos EA que condujeron a la reducción e interrupción de la dosis de ipatasertib/placebo se notificaron en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (41.4 % vs. 6.0 %; 60.4 % vs. 28.0 %), respectivamente.
- Los EA que condujeron a la interrupción de la abiraterona se informaron en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (11.1 % vs. 4.8 %); lo mismo se aplicó a los EA que condujeron a la reducción de la dosis de abiraterona (12.0 % vs. 5.3 %) y que condujeron a la interrupción de la dosis de abiraterona (45.9 % vs. 22.7 %).
- Los EA seleccionados de grado  $\geq 3$  (es decir, agrupados de acuerdo con los conceptos médicos) se notificaron en una mayor proporción de pacientes en el brazo de Ipat + Abi que en el brazo de Pbo + Abi (56.3 % vs. 16.5 %); lo mismo se aplicó a los EA serios seleccionados (23.0 % vs. 5.1 %). Los EA más comunes de grado  $\geq 3$  seleccionados (por término de grupo) con una incidencia  $\geq 5$  % en cualquiera de los brazos de tratamiento fueron hepatotoxicidad, transaminasas elevadas, hiperglucemia, erupción y diarrea. El término del grupo de EA serios seleccionados que ocurrió con más frecuencia ( $\geq 5$  %) en el brazo de Ipat+Abi que en el brazo de Pbo+Abi fue hiperglucemia.
- No se notificaron embarazos de parejas femeninas en el estudio.

## RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

---

Se han completado todos los análisis farmacocinéticos para el estudio IPATential150 y los resultados se notificaron en la sección 6 del CSR primario (informe n.º 1082206).

## RESULTADOS FARMACODINÁMICOS

---

No se recopilaron datos farmacodinámicos para este estudio.

## RESULTADOS DE BIOMARCADORES

---

No se presentan resultados de biomarcadores adicionales en este CSR. Los detalles de los análisis de biomarcadores se presentan en la Sección 3.2.6 del CSR principal (informe n.º 1082206).

## **OTROS RESULTADOS**

---

En general, la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto menor en la realización del estudio y la recolección de los datos. El análisis de datos y la interpretación de datos no se han visto afectados. Se proporciona un anexo de COVID-19.

## **CONCLUSIONES**

---

- Ipat+Abi (Ipatasertib en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona) no demostró una mejora significativa sobre Pbo+Abi en la supervivencia general en pacientes con tumores con pérdida de PTEN por población de IHQ o ITT para pacientes con CPRCm asintomático o levemente sintomático sin tratamiento previo.
- Los otros puntos de medición secundarios que estaban procesados en el momento del análisis final de la SG (TRG, DR, tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo hasta el inicio de la terapia citotóxica, tiempo hasta la progresión del APE y tasa de respuesta del APE) mostraron mejoras numéricas en el brazo de Ipat+Abi en tumores con pérdida de PTEN por IHQ y en la población de ITT, pero en general no se observaron diferencias significativas.
- El perfil de seguridad de ipatasertib en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona en general coincidió con los riesgos conocidos de cada componente individual del tratamiento del estudio. Las tasas de eventos adversos fueron comparables a las observadas en el análisis primario. Las toxicidades asociadas con la administración de ipatasertib fueron manejables y reversibles y algunas requirieron interrupciones y/o reducciones de la dosis.
- La pandemia de COVID-19 tuvo un impacto menor en la realización del estudio y/o en la recolección de datos y no impactó sobre los resultados de la eficacia y la seguridad del estudio.

En el momento del análisis primario (CSR primario, informe n.º 1082206), ipatasertib en combinación con abiraterona más prednisona/prednisolona demostró una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo más abiraterona en la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) evaluada por el investigador en pacientes con tumores con pérdida de PTEN por IHQ con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) asintomático o levemente sintomático sin tratamiento previo. En la población de ITT, se observó una mejora numérica de la SLPr evaluada por el investigador, pero no fue estadísticamente significativa.

En el momento de los análisis finales de SG, la adición de ipatasertib en combinación con abiraterona más prednisona/prednisolona no ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general en pacientes con tumores con pérdida de PTEN evaluada por IHQ o en la población de ITT en comparación con placebo más abiraterona.