

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rucaparib (Rubraca®) en cáncer de ovario

IPT, 3/2020. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2020[†]

Fecha de la nota: 22 de octubre de 2024

Nota: Con fecha 21.09.2022, la Comisión modificó, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, la autorización condicional de comercialización del medicamento de uso humano «Rubraca - Rucaparib», retirando la indicación para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no sean candidatas a recibir quimioterapia adicional (indicación de "tratamiento"). La indicación de uso de rucaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia continúa autorizada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa de muerte más frecuente entre las neoplasias ginecológicas. Su incidencia se estima del 5% y es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer en los países desarrollados (1) y séptima en España (2). En España en el año 2015, el cáncer de ovario ocupaba el sexto lugar entre los tumores de la mujer con 3.228 nuevos casos (2).

Se estima que 1/400-1/1000 mujeres son portadoras de una mutación germinal en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (3) causantes del 12-14% de los casos no seleccionados de cáncer de ovario. Alrededor del 20% de los tumores de ovario serosos de alto grado albergan mutaciones germinales o somáticas (4). Una mujer portadora de una mutación en el gen *BRCA1* presenta un riesgo de desarrollar el cáncer de ovario a los 70 años del 59% y del 14,5% con gen *BRCA2* (5).

El cáncer de ovario afecta mayoritariamente a mujeres postmenopáusicas con máxima incidencia entre los 50-75 años y una mediana de edad al diagnóstico de 63 años. En contraste, las portadoras de mutación germinal en los genes *BRCA1* y *2* frecuentemente presentan la enfermedad en la década de los 50 (6). El estadio precoz suele cursar asintomático lo que justifica que 60-78% de los casos debuten como enfermedad en estadios III-IV con clínica gastrointestinal inespecífica. La prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2* es mayor en las pacientes con enfermedad avanzada entre las que en un 77-93% de los casos presentan carcinomas serosos de alto grado, lo que añadido al debut precoz de la enfermedad y la probable experiencia negativa de otras afectadas por cáncer de mama y ovario en la familia supone un gran impacto sobre las pacientes. La tasa de supervivencia global a 5 años es del 47% y desciende hasta el 29% en aquellas pacientes con estadio avanzado (7). El pronóstico a 3 años de las pacientes con cáncer de ovario portadoras de mutación es mejor que el de las afectadas por cáncer esporádico, especialmente en las portadoras de mutación en el gen *BRCA2* (8).

Se trata de una enfermedad heterogénea clasificada según el tejido ovárico en el que se desarrolle: el epitelio de la superficie (85-90% casos), el tejido estromal y el de células germinales. Los tumores epiteliales se subdividen según el tipo celular predominante y frecuencia en: cistoadenocarcinomas serosos (más frecuentes y más agresivos), endometriales, mucinosos, de células claras y transicionales, cada uno de los cuales están asociados a un perfil genético y molecular. Adicionalmente, se distinguen tres grados según la diferenciación celular, correspondiendo el grado 3 o alto grado el que presenta una menor diferenciación y peor pronóstico. El subtipo más frecuente entre los casos esporádicos es el seroso de alto grado (60-70%), que en caso de mutación en los genes *BRCA* puede ascender al 77-93%, cuyo origen se postula derivaría del epitelio de la trompa de Falopio.

El tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de ovario, además de una valoración del estado funcional, es la cirugía citorreductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano (paclitaxel) en ocasiones combinados con bevacizumab, en caso de enfermedad avanzada (estadios IIIB-IIIc-IV). A pesar de una tasa muy alta de respuestas (70 – 80%), la mediana de supervivencia libre de progresión de las pacientes es 16-18 meses desde el inicio del platino con una tasa global de recaída del 62% que llega al 85%, en los casos de pacientes con enfermedad avanzada (9). En caso de recurrencia de la enfermedad, el beneficio de la segunda cirugía citorreductora es controvertido y en espera de los resultados de varios estudios prospectivos en curso, en la práctica clínica la decisión se basa en la respuesta potencial al tratamiento adyuvante dependiente del intervalo de tiempo hasta progresión a la quimioterapia basada en platino, el tratamiento previo y respuesta obtenida, la toxicidad residual, las comorbilidades y preferencias de la paciente (10). Entre las categorías de la recurrencia, definimos enfermedad platino refractaria como la que progresa durante el tratamiento o en las 4 semanas posteriores a completarlo; enfermedad platino resistente, con periodo libre de progresión desde la última dosis de platino menor a 6 meses y enfermedad platino sensible, a la progresión en un periodo superior a los 6 meses tras la última dosis de platino. Esta última es la de mejor pronóstico y tributaria de retratamiento con platino (11,12). En los dos primeros casos, se recomienda tratamiento con un agente único como paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (DLP) o topotecán, con la opción de añadir bevacizumab. Entre las opciones aprobadas de tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino figuran la combinación de trabectedina y DLP y la adición de bevacizumab a un régimen basado en platino (gemcitabina y carboplatino por seis ciclos) y posterior mantenimiento con bevacizumab en monoterapia. No hay tratamientos aprobados específicamente para tercera línea o posteriores. (12, 13, 14)

También están autorizados como terapia de mantenimiento los inhibidores de la enzima polimerasa poli(ADP-ribosa) (PARP), olaparib (15) y niraparib (16). Ambos se usan en monoterapia en pacientes sensibles a platino que están en respuesta (completa o parcial) a un retratamiento con platino, independientemente del estado mutacional de *BRCA*. (12, 13, 14).

RUCAPARIB (RUBRACA®) (17)

Rucaparib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, sensible a platino, recidivado o en progresión, que presentan mutación *BRCA* (germinal y/o somática), que han recibido dos o más líneas de quimioterapia previa basadas en platino y que no pueden tolerar más quimioterapia a base de platino.

Rucaparib también está autorizado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019.

alto grado, recidivado, sensible a platino que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia con platino. Esta indicación es independiente del estado mutacional de *BRCA*.

Rucaparib se presenta como comprimidos de 200 mg, 250 mg y 300 mg para administración oral.

La dosis recomendada de rucaparib para las indicaciones aprobadas es de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) dos veces al día. Se recomienda que el tratamiento con rucaparib se continúe hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas pueden manejarse mediante interrupciones y/o reducciones de la dosis para reacciones de moderadas a graves.

Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo en primer lugar a 500 mg dos veces al día (dos comprimidos de 250 mg dos veces al día); 400 mg dos veces al día (dos comprimidos de 200 mg dos veces al día) y, finalmente, 300 mg dos veces al día (un comprimido de 300 mg dos veces al día). Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Farmacología

Rucaparib es un inhibidor de las enzimas polimerasa poli (ADP-ribosa), como PARP-1, PARP-2 y PARP-3 con papel en la reparación del ADN. Las PARP son enzimas necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN (17).

Los estudios *in vitro* muestran que rucaparib induce la citotoxicidad al inhibir la actividad enzimática de PARP y con la formación de complejos de ADN-PARP que dañan en el ADN y conducen a la apoptosis y muerte celular. El sistema de reparación por recombinación homóloga requiere que los genes *BRCA* sean funcionales. La presencia de mutaciones en estos genes conlleva que la reparación del ADN dependa de vías adicionales de reparación en las que están implicadas las enzimas PARP.

Se observa una mayor citotoxicidad inducida por rucaparib en aquellas líneas celulares con deficiencia en *BRCA1/2* y otros genes reparadores del ADN. Rucaparib ha demostrado en modelo de xenoinjerto en ratones que reduce el crecimiento del tumor con o sin deficiencias en *BRCA*.

Eficacia

Tratamiento (18, 19, 20)

Los principales datos de eficacia de rucaparib para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario en progresión, que presentan una mutación deletérea de los genes *BRCA 1/2* (germinal y/o somática), que han recibido dos o más líneas de quimioterapia previa basadas en platino y que no pueden tolerar más quimioterapia a base de platino provienen de dos estudios fase II abiertos y de un solo brazo: estudio CO-338-010 parte 2A y estudio CO-338-017 (ARIEL2). Se realizó un análisis conjunto incluyendo un total de 106 pacientes (población objetivo para el análisis de eficacia), todas con mutaciones en el gen *BRCA* y que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia.

El estudio CO-338-010 es un ensayo fase I/II abierto que consta de tres partes, en el que se evaluó seguridad, farmacocinética y eficacia de rucaparib. Los datos de eficacia proceden de la parte 2A que incluyó pacientes con recaída de la enfermedad y sensible a platino que recibieron entre 2 y 4 líneas de quimioterapia previas basadas en platino y que presentaban mutación *BRCA*. El último tratamiento recibido debía ser un tratamiento basado en platino. Se

incluyeron 42 pacientes que recibieron rucaparib 600 mg dos veces al día por vía oral en ciclos de 21 días, mantenido hasta la progresión, toxicidad inaceptable, pérdida de consentimiento o seguimiento y muerte.

El estudio CO-338-017 (ARIEL2) es un ensayo fase II abierto que consta de dos partes. La parte 1 incluyó pacientes sensibles a la última línea de platino recibida y que habían recibido una o más líneas previas de quimioterapia. La parte 2 incluyó pacientes sensibles a platino, resistentes y refractarios que habían recibido al menos 3 líneas previas de quimioterapia, pero no más de 4. Las pacientes resistentes o refractarias podían haber recibido esquemas sin platino antes de iniciar el tratamiento con rucaparib. Se incluyeron 204 pacientes en la primera parte del estudio y 111 pacientes en la segunda. En ambas partes las pacientes incluidas recibieron rucaparib 600 mg dos veces al día por vía oral en ciclos de 28 días, mantenido hasta la progresión, toxicidad inaceptable, pérdida consentimiento o seguimiento y muerte. Del total de pacientes incluidas en la primera parte, 24 pacientes presentaban mutación *BRCA* y habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia. De las 111 pacientes incluidas en la segunda parte, 40 pacientes presentaban mutación *BRCA* y habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia previas.

Para ambos estudios, las pacientes incluidas debían ser ≥ 18 años, afectadas por cáncer de ovario, tumor de trompa de Falopio o primario peritoneal con predominio del subtipo seroso de alto grado. Debían haber completado al menos 2 esquemas de quimioterapia basada en platino, y ser sensible a platino (progresión después de 6 meses tras la última dosis de platino) en el último tratamiento con platino antes de la inclusión, tener un estado funcional según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1 y una función orgánica adecuada. Se excluyeron las pacientes que habían recibido tratamiento previo con fármaco inhibidor de PARP, aquellas que habían recibido tratamiento (que incluye quimioterapia, radioterapia, terapias con anticuerpos, terapias génicas o vacunas) dentro de los 14 días previos, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas, deterioro de la función cardíaca o enfermedad cardíaca clínicamente significativa. También se excluyeron pacientes con cualquier trastorno gastrointestinal que pudiera interferir con la absorción del fármaco o en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Las diferencias en cuanto a criterios de inclusión para los estudios residían en la obligatoriedad o no de presentar una mutación deletérea en *BRCA 1/2*. Para ser incluidas en el estudio CO-338-010 las pacientes debían ser *BRCA* mutadas, sin embargo, en el estudio CO-338-017 se definieron tres subgrupos: pacientes con mutaciones deletéreas en *BRCA 1* o *2*, pacientes sin mutación de *BRCA* y pérdida de heterocigosidad (LOH) y pacientes sin mutación de *BRCA* y LOH negativas.

En la parte 2A del estudio CO-338-010, la mediana de edad fue de 56,5 años, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue 43,1 meses, el carcinoma de ovario fue el tumor primario en todas las pacientes (88,1% histología serosa), todas las pacientes tenían el gen *BRCA* mutado, todas tenían un estado funcional ECOG 0-1, todas habían recibido al menos dos tratamientos previos basados en platino (rango: 2 a 4) y la mediana del intervalo libre de progresión (ILP) desde el último régimen de tratamiento basado en platino fue de 8 meses (rango: 6-116 meses). En la primera parte del estudio CO-338-017 la mediana de edad de las pacientes fue de 58,5 años, la mayoría de las pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (95% *BRCA*) y en la mayoría tenía histología serosa (97,5% *BRCA*). La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 37,1 meses. En la segunda parte del estudio CO-338-017 (subgrupo *BRCA*), la mediana de edad fue de 60,5 años, la mayoría de las pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (81,6% *BRCA*) y la mayoría de las

pacientes tenían histología serosa (92,1% *BRCA*). La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue superior al de las pacientes de la primera parte, con 51,7 meses. Más de una cuarta parte habían recibido 4 regímenes de quimioterapia previos (26,3% de *BRCA*), el 74% había recibido 3. La mediana del ILP desde el último ciclo basado en platino recibido fue notablemente más corta para las pacientes de la segunda parte del estudio: 4,1 meses frente a 10,7 meses en el primero. Las características basales de ambos estudios (solo *BRCA* positivo; n=106) se caracterizan por una población principalmente sensible a platino, con solo 7 pacientes (6,6%) considerados refractarios a platino y 21 (19,8%) resistentes a platino), con una mediana de 2 terapias previas basadas en platino y con *BRCA* mutado.

La variable principal del estudio conjunto fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada según criterios RECIST v1.1 por el investigador. La eficacia se evaluó en todas las pacientes que recibieron al menos una dosis de rucaparib. Los resultados obtenidos fueron reevaluados por un investigador independiente. Como variables secundarias se evaluaron la duración de la respuesta (DR) al tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y el perfil de seguridad de rucaparib. Se realizó un análisis de subgrupos para analizar la TRO y DR en función del intervalo libre de progresión a platino (PFI, por sus siglas en inglés) y otro para analizar la TRO y SLP en función del tipo de respuesta a platino.

En la tabla 1 se recogen los resultados de TRO, tanto evaluada por el investigador principal como por el comité de revisión independiente.

La TRO en las pacientes con respuesta parcial o completa a platino confirmada por el investigador principal (54,7%) fue ligeramente superior a la confirmada por el comité de revisión independiente (44,3%) (tabla 1). La TRO confirmada por RECIST o según los criterios de GCIg CA-125 por parte del investigador principal fue de 71,7%, de nuevo superior a la confirmada por el comité de revisión independiente (65,1%).

Tabla 1: Resultados de tasa de respuesta objetiva.

| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|--|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | RUCAPARIB N=106 | | RUCAPARIB N=106 | |
| TRO (RC + RP) n (%) (IC 95%) | 58 (54,7%) (44,8–64,4) | | 47 (44,3%) (34,7–54,3) | |
| | RC | 9 (8,5) | RC | 13 (12,3) |
| | RP | 49(46,2) | RP | 34 (32,1) |
| | EE | 36 (34,0) | EE | 34 (32,1) |
| | PE | 9 (8,5) | PE | 19 (17,9) |
| | NE | 4 (3,8) | NE | 6 (5,7) |

*TRO: tasa de respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión enfermedad, NE: no evaluado, RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, GCIg: *Gynecologic Cancer Intergroup*.

La mediana de la DR según el investigador principal fue de 288 días (IC del 95%, 202-392), aproximadamente 9,6 meses.

Se analizó la TRO y la duración de la respuesta según el ILP al régimen de platino previamente recibido (tabla 2) obteniéndose tanto una TRO como una mediana de DR superiores en aquellas pacientes con un intervalo superior a 12 meses.

Tabla 2: TRO y duración de respuesta según ILP

| | TRO | DR |
|--|-----|-----------------------|
| | | Mediana, días (IC 95) |

| | % (IC 95%) | % |
|-----------------------------------|--------------------|---------------|
| PFI >12 meses (n=23) | 70,8 (48,9-87,4) | 383 (232-709) |
| PFI 6-12 meses (n=55) | 61,8 (47,7 – 74,6) | 270 (169-392) |
| PFI <6 meses (n=28) | 25,9 (11,1 – 46,3) | 196 (113-NA) |

*TRO: tasa respuesta objetiva, DR: duración respuesta, PFI: intervalo libre de progresión a platino.

La mediana de SLP fue de 289 días (IC 95% 226-337). También se analizó la TRO y la SLP según el tipo de respuesta a platino (sensible, resistente o refractaria) (tabla 3), siendo superior para las pacientes platino sensibles. La TRO, según la revisión radiológica independiente, en la población sensible al platino, fue del 53,2% (IC95% 41,6-64,5).

Tabla 3: Resultados de TRO y SLP. Análisis de subgrupos según respuesta a platino.

| | TRO % (IC 95%) | SLP mediana (días) (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Sensible (n=79) | 64,6 (53,0 –75,0) | 332 (255–391) |
| Resistente (n=20) | 35,0 (15,4–59,2) | 282 (218–335) |
| Refractaria (n=7) | 0 (0,0–41,0) | 162 (51–223) |

*TRO: tasa de respuesta global, SLP: supervivencia libre de progresión

Mantenimiento (21, 22)

Los principales datos de eficacia y seguridad de rucaparib como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial sensible a platino que están en respuesta a quimioterapia con platino provienen del estudio pivotal CO-338-014, (ARIEL3). Se trata de un ensayo clínico fase III aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con rucaparib en pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario de alto grado sensible a platino, recurrente, que hubieran recibido al menos dos esquemas previos basados en platino y que se encontrasen en respuesta al último de ellos.

Las pacientes incluidas debían ser ≥ 18 años, afectadas por cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario de alto grado, epitelial seroso o endometriode, o con $\geq 50\%$ de predominio seroso o endometriode en formas mixtas. Debían haber completado al menos dos esquemas de quimioterapia basada en platino, y ser sensibles a platino (progresión después de 6 meses tras la última dosis de platino) en el penúltimo tratamiento con platino antes de la inclusión, después de un mínimo de 4 ciclos de tratamiento con esquema basado en platino y en situación de respuesta parcial o completa definida por el investigador, niveles de CA-125 dentro del rango normal, un estado funcional ECOG de 0-1 y una función orgánica adecuada. Se excluyeron las pacientes con historia previa de enfermedad maligna (excepto si se trataba de cáncer de piel no-melanoma tratado, cáncer de mama resuelto hace al menos tres años u otros tumores sólidos tratados hace al menos cinco años, sin evidencia de recurrencia), pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o tratamiento previo con fármacos inhibidores de PARP

así como aquellas que habían sido sometidas a citorreducción secundaria y que no tenían enfermedad medible tras la cirugía. También se excluyeron pacientes con diagnóstico de VIH, hepatitis B o C, cualquier trastorno gastrointestinal que pudiera interferir en la absorción del fármaco o en tratamiento con inhibidores fuertes del citocromo P450, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Se aleatorizaron 564 pacientes (2:1) para recibir rucaparib 600 mg dos veces al día (n=375) o placebo (n=189) por vía oral en ciclos de 28 días, mantenido hasta la progresión, toxicidad inaceptable, pérdida consentimiento/ seguimiento o muerte. La aleatorización fue estratificada según la respuesta obtenida con el último tratamiento con platino (completa o parcial), el tiempo hasta progresión del penúltimo tratamiento basado en platino (6-12 o >12 meses) y la presencia de mutación en los genes implicados en la vía de recombinación homóloga, estableciendo tres cohortes de estudio: mutación en el gen *BRCA 1/2*, mutación en un gen no *BRCA* asociado con recombinación homóloga deficiente [HDR], o ausencia de mutaciones en *BRCA 1/2* o en un gen de recombinación homóloga. La aleatorización se realizó durante las 8 semanas siguientes a la última dosis del esquema con platino.

Las características basales fueron similares para todas las cohortes y brazos de estudio. En términos generales, la mediana de edad fue de 61 años; el carcinoma de ovario fue el tumor primario en el 83,5% de las pacientes (95% histología serosa), un 73,8% de las pacientes tenían estado funcional ECOG 0, todas habían recibido al menos dos tratamientos previos basados en platino (rango: 2 a 6) y el 28% de las pacientes habían recibido al menos tres tratamientos previos basados en platino; el 61% de las pacientes habían progresado a >12 meses del penúltimo tratamiento con platino, el 32% habían obtenido una respuesta completa al último tratamiento y se informó tratamiento previo con bevacizumab para el 22% de las pacientes que recibieron rucaparib y el 23% de las pacientes que recibieron placebo.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada de forma ciega según criterios RECIST v1.1 por el investigador. Las variables secundarias fueron SLP evaluada de forma ciega según criterios RECIST v1.1 por un comité central independiente de radiólogos, síntomas físicos relacionados con la enfermedad según cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Symptom Index*–FOSI 18, supervivencia global (SG), la seguridad y el perfil farmacocinético.

El análisis de eficacia fue por intención de tratar (ITT). Las tres cohortes predefinidas fueron: pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* (*germinal o somática*), pacientes con deficiencia de la recombinación homóloga (HDR) y la población ITT. La cohorte de HRD incluía a todas las pacientes con mutaciones en *BRCA 1/2* y aquellas pacientes sin mutaciones en *BRCA* (*BRCA wild type*) pero con pérdida de heterocigosidad en el tumor (LOH) alta.

Para analizar la eficacia se utilizó un procedimiento de comparaciones múltiples ordenadas. En primer lugar, se evaluó la SLP por el investigador principal en la cohorte de pacientes con mutación *BRCA*. El posterior análisis de las cohortes con mutaciones HDR y en la población ITT estaba supeditado a la obtención de resultados estadísticamente significativos en la primera cohorte. La evaluación de las variables secundarias se llevó a cabo de manera similar. Se realizaron análisis exploratorios complementarios en la cohorte de pacientes con gen *BRCA* no mutado para evaluar la SLP en función del grado de pérdida de heterocigosidad (alto grado: LOH+; bajo grado: LOH-).

En el momento del análisis, la mediana de duración de tratamiento fue de 8,3 meses en el grupo rucaparib, y de 5,5 meses en el de placebo. Los resultados obtenidos demostraron un beneficio estadísticamente significativo en SLP para las pacientes tratadas con rucaparib de mantenimiento en las tres poblaciones analizadas (tabla

4). En primer lugar, al analizar la SLP evaluada por el investigador en pacientes con *BRCA* mutado, el tratamiento con rucaparib mostró beneficio en SLP, con HR 0,23 y un incremento en la mediana de 11,2 meses en comparación con placebo. En pacientes con HRD positivo, se obtuvo beneficio con HR 0,32 y un incremento en la mediana de 8,2 meses (figura 1). Finalmente, en la población ITT, se obtuvo HR de 0,36 y 5,4 meses de beneficio entre medianas de SLP. Los resultados de la SLP evaluada por un comité radiológico independiente (tabla 4) también demostraron un beneficio estadísticamente significativo con rucaparib frente a placebo: HR 0,20 y 21,4 meses de beneficio entre medianas en pacientes con *BRCA* mutado, HR 0,34 y 17,4 meses en pacientes con HRD positivo y HR 0,35 y 8,3 meses en la población ITT.

Tabla 4: Resultados estudio ARIEL3 (desglosados por cohortes).

Población BRCA mutado

| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| | RUCAPARIB N=130 | PLACEBO N=66 | RUCAPARIB N=130 | PLACEBO N=66 |
| SLP eventos n (%) | 67 (52%) | 56 (85%) | 42 (32%) | 42 (64%) |
| Mediana SLP, meses (IC95%) | 16,6 (13,4-22,9) | 5,4 (3,4-6,7) | 26,8 (19,2-NA) | 5,4 (4,9-8,1) |
| HR (IC95%) p valor | 0,23 (0,16-0,34) p<0,0001 | | 0,20 (0,13-0,32) p<0,0001 | |

Población HRD positivo

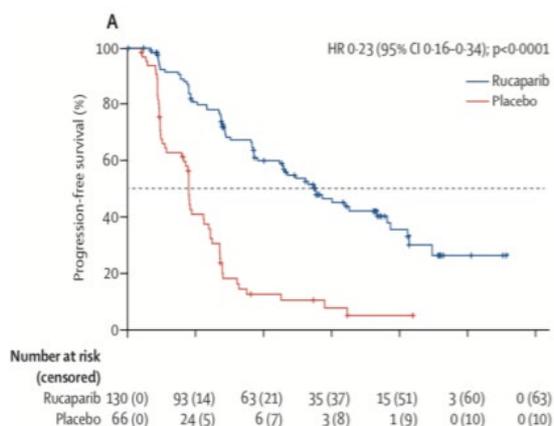
| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| | RUCAPARIB N=236 | PLACEBO N=118 | RUCAPARIB N=236 | PLACEBO N=118 |
| SLP eventos n (%) | 134 (57%) | 101 (86%) | 90 (38%) | 74 (63%) |
| Mediana SLP, meses (IC95%) | 13,6 (10,9-16,2) | 5,4 (5,1-5,6) | 22,9 (16,2-NA) | 5,5 (5,1-7,4) |
| HR (IC95%) p valor | 0,32 (0,24-0,42) p<0,0001 | | 0,34 (0,24-0,47) p<0,0001 | |

Población ITT

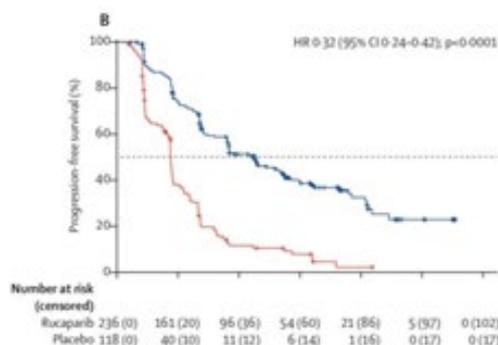
| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| | RUCAPARIB N=375 | PLACEBO N=189 | RUCAPARIB N=375 | PLACEBO N=189 |
| SLP eventos n (%) | 234 (62%) | 167 (88%) | 165 (44%) | 133 (70%) |
| Mediana SLP, meses (IC95%) | 10,8 (8,3-11,4) | 5,4 (5,3-5,5) | 13,7 (11,0-19,1) | 5,4 (5,1-5,5) |
| HR (IC95%) p valor | 0,36 (0,30-0,45) p<0,0001 | | 0,35 (0,28-0,45) p<0,0001 | |

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP – Estudio ARIEL3 (desglosados por cohortes)

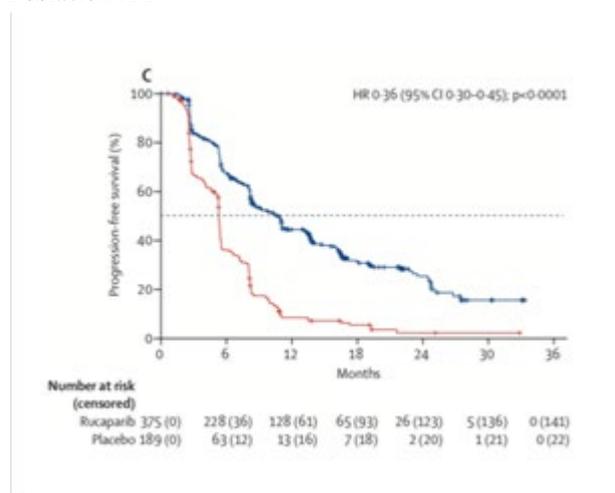
Población BRCA mutado



Población HRD positivo



Población ITT



El análisis exploratorio (tabla 5) del impacto de rucaparib en SLP evaluado por el investigador principal de rucaparib en las pacientes *BRCA* no mutado también mostró un beneficio en la SLP para el tratamiento de mantenimiento de rucaparib frente al grupo placebo obteniéndose HR 0,44 y un aumento de 4,3 meses en la mediana de SLP en pacientes LOH+ y HR 0,58 y aumento de 1,3 meses en las pacientes con LOH-. Los resultados del análisis exploratorio evaluados por el comité radiológico independiente mostraron un beneficio en la SLP para el tratamiento de mantenimiento de rucaparib frente al grupo placebo obteniéndose

HR 0,55 y un aumento de 5,5 meses en la mediana de SLP en pacientes LOH+, así como HR 0,47 e incremento de 2,9 meses en las pacientes con LOH-.

Tabla 5: Resultados análisis exploratorio (BRCA no mutado LOH+ y LOH-)

Pacientes BRCA no mutado LOH+

| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | RUCAPARIB N=106 | PLACEBO N=52 | RUCAPARIB N=106 | PLACEBO N=52 |
| SLP eventos n (%) | 67 (63%) | 45 (87%) | 48 (45%) | 32 (62%) |
| Mediana SLP, meses (IC95%) | 9,7 (7,9-13,1) | 5,4 (4,1-5,7) | 11,1 (8,2-NA) | 5,6 (2,9-8,2) |
| HR (IC95%) p valor | 0,44 (0,29-0,66) P< 0,0001 | | 0,554 (0,35-0,89) p 0,0135 | |

Pacientes BRCA no mutado LOH-

| | Investigador principal | | Comité independiente | |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| | RUCAPARIB N=107 | PLACEBO N=54 | RUCAPARIB N=107 | PLACEBO N=54 |
| SLP eventos n (%) | 81 (73%) | 50 (93%) | 63 (59%) | 46 (85%) |
| Mediana SLP, meses (IC95%) | 6,7 (5,4-9,1) | 5,4 (5,3-7,4) | 8,2 (5,6-10,1) | 5,3 (2,8-5,5) |
| HR (IC95%) p valor | 0,58 (0,40-0,85) p 0,0049 | | 0,47 (0,31-0,71) p 0,0003 | |

Respecto al resto de variables secundarias, se analizó el tiempo hasta empeoramiento según la escala FOSI-18 en las tres cohortes, en las que en el brazo de rucaparib fue inferior al placebo. No obstante, en pacientes con *BRCA* mutado no se observaron diferencias estadísticamente significativas: HR 1,24 (IC 95%; 0,82-1,86; p=0,30). De acuerdo con el procedimiento estadístico preestablecido no se pudo establecer significación estadística para los demás análisis secundarios.

Los datos de SG eran aún inmaduros en el momento del análisis para la cohorte de pacientes con *BRCA* mutado (17,7% de muertes en el grupo rucaparib frente al 18,2% en el grupo placebo), por lo que la mediana de SG no se había alcanzado. Lo mismo ocurrió con la cohorte de pacientes con HDR positiva (17,8% de muertes en el grupo rucaparib frente al 20,3% en el grupo placebo). En la población ITT (21,6% de muertes en el grupo rucaparib frente al 22,2% en el grupo placebo), la mediana de SG fue de 29,6 meses (IC 95% 28,6-NA) para el grupo rucaparib y no evaluable para el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre las pacientes en tratamiento con rucaparib y las pacientes en tratamiento con placebo en ninguna de las tres cohortes.

Seguridad (18, 21)

El perfil de seguridad de rucaparib para las indicaciones propuestas proviene fundamentalmente de los estudios *CO-338-010*, *CO-338-017 (ARIEL2)* y del estudio *ARIEL3*.

En los estudios *CO-338-010* y *CO-338-017*, 377 pacientes en total recibieron tratamiento con rucaparib, de los cuales 143 presentaban mutación *BRCA*. La mediana de duración del tratamiento fue de 168 días (en las pacientes con *BRCA* mutado fue de 224 días), además el 25% de las pacientes recibió más de 12 meses de tratamiento y el 69,2% de las pacientes más de 6 meses de tratamiento. Todas las pacientes experimentaron algún efecto

adverso (EA) de los cuales el 97,9% se consideraron relacionados con el tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento más comunes fueron náuseas (68,7%), fatiga o astenia (68,7% en total), aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) (40,1%), anemia (39,5%), disgeusia (36,6%) y vómitos (31,3%). Se produjo un aumento del colesterol total en el 4,2% de las pacientes. Un total de 15 pacientes (10,5%) experimentaron fotosensibilidad. Ninguno de los eventos de fotosensibilidad fue de grado 3-4.

La incidencia general de EA de grado 3-4 fue del 65,7%, de los cuales el 49,7% estuvieron relacionados con el tratamiento. Los más frecuentes (relacionados con el tratamiento) fueron anemia (22,3%), aumento de ALT/AST (9,8%), astenia o fatiga (10,5%), y neutropenia/descenso de neutrófilos (8,2%). Se registró un 28,6% de EA graves, de los que el 9,8% se consideraron relacionados con el tratamiento.

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la discontinuación de rucaparib fue del 8,2% e incluyó fatiga (2,1%), náuseas (1,3%), y anemia (1,1%). Fue necesaria una reducción de dosis o interrupción del tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento en un 65% de las pacientes. Los más frecuentes fueron anemia (21%), astenia o fatiga (20,7%), náuseas (18,3%), vómitos (12,5%), trombocitopenia / descenso de plaquetas (10,1%), neutropenia (10,5%) y aumento de ALT / AST (10,3%).

Se registró el fallecimiento del 3,5% (5 pacientes) de las pacientes debido a eventos adversos, sin embargo, ninguno fue considerado relacionados con el tratamiento

Por otra parte, en el estudio *ARIEL3*, 372 pacientes fueron tratadas con rucaparib 600 mg dos veces al día (1% de las pacientes inicialmente aleatorizadas para recibir rucaparib se retiraron antes de recibir el fármaco) y 189 recibieron placebo (100% de las pacientes aleatorizadas). Se permitieron reducciones de dosis en caso de aparición de efectos adversos grado 3 y grado 2 persistentes. El 100% de las pacientes tratadas con rucaparib presentaron algún EA comparado con el 96,3% del grupo de placebo. La mediana de la duración del tratamiento en el brazo de intervención fue de 8,3 meses y de 5,5 meses en el brazo placebo. La duración del tratamiento fue mayor de 12 meses en el 36,8% de las pacientes tratadas con rucaparib frente al 9% en el grupo control.

Los EA más comunes relacionados con el tratamiento en las pacientes tratadas con rucaparib (*versus* placebo) fueron náuseas (71,2% vs. 27%), astenia o fatiga (62,6% vs. 31,2%), disgeusia (36,8% vs. 6,9%) y anemia (34,1% vs. 3,7%). Se registró de manera frecuente la elevación de las concentraciones de AST/ALT (generalmente transitorias, autolimitadas y no se asociaron con otros signos de toxicidad hepática). La frecuencia de efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento fue superior en el grupo de rucaparib (46%) que en el grupo placebo (4,8%).

La frecuencia de EA graves relacionados con el tratamiento en el grupo de rucaparib fue del 9,4% frente al 1,6% del grupo placebo, siendo los más frecuentes anemia (4,3% vs. 0,5%) y neutropenia febril (1,1% vs. 0).

Fue necesaria una interrupción de tratamiento como consecuencia de algún EA relacionado con el tratamiento en el 55,1% de las pacientes en el grupo de rucaparib frente al 4,8% en el grupo control. Fue necesaria la reducción de dosis como consecuencia de algún EA relacionado con el tratamiento en el 53,8% de las pacientes frente al 3,7% en el grupo placebo.

Se recogió una mayor incidencia de EA en pacientes con insuficiencia renal moderada no recomendándose el uso de rucaparib en pacientes con insuficiencia renal grave.

De los 372 pacientes que recibieron rucaparib, 61 (16,1%) abandonaron el tratamiento debido a un EA (excluyendo la

progresión de la enfermedad) en comparación con 4 (2,1%) pacientes en el grupo de placebo.

A la fecha de cierre de la visita, en el grupo de rucaparib, se habían registrado 7 (1,9%) muertes. De éstas, 5 muertes fueron debidas a AEs que el investigador consideró no relacionados con el tratamiento (2 pacientes por progresión de la enfermedad, uno debido a fallo cardíaco, uno por linfoma de células B de alto grado y otro por histiocitosis hematófaga) y hubo 2 (1%) muertes que se consideraron relacionadas con el tratamiento (una debido a leucemia mieloide aguda y una por síndrome mielodisplásico). En el grupo de placebo, dos pacientes (1%) murieron debido a eventos adversos considerados como no relacionados con el tratamiento por el investigador (uno por progresión de la enfermedad y uno debido a una embolia pulmonar).

Se han registrado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), algunos de ellos con desenlace fatal, en pacientes tratados con rucaparib (17 casos en una población de 1321 pacientes expuestos a rucaparib). En el estudio *ARIEL 3*, se registraron tres casos (0,8%) en el brazo de rucaparib (dos pacientes de la cohorte BRCA mutado y una paciente de la cohorte BRCA no mutado y LOH bajo), de los cuales dos resultaron en éxitos (una paciente murió como consecuencia del síndrome mielodisplásico y otra como consecuencia de la leucemia mieloide aguda). No se registró ningún caso de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda en el grupo de placebo durante el tratamiento, si bien, hubo un caso durante el seguimiento a largo plazo.

DISCUSIÓN

La primera indicación autorizada para rucaparib es para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, sensible a platino, recidivado o en progresión, que presentan mutación *BRCA*, que han recibido dos o más líneas de quimioterapia previa basadas en platino y que no pueden tolerar más quimioterapia a base de platino.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rucaparib para la indicación mencionada proviene fundamentalmente de estudios abiertos fase II sin comparador: estudio CO-338-010 parte 2A y estudio CO-338-01 (18, 19, 20). Se realizó un análisis conjunto de una población de 106 pacientes, pertenecientes a ambos estudios, con mutación *BRCA*, en progresión y que habían recibido dos o más líneas de quimioterapia previa basadas en platino. En el primer estudio las pacientes recibieron rucaparib 600 mg dos veces al día por vía oral en ciclos de 21 días, mientras que en el segundo estudio recibieron rucaparib 600 mg dos veces al día por vía oral en ciclos de 28 días. En ambos casos el tratamiento se mantuvo hasta la progresión, toxicidad inaceptable, pérdida consentimiento/seguimiento o muerte.

Estos pacientes (n=106) eran mayoritariamente pacientes cuyo tumor era sensible a platino, que habían recibido una mediana de 2 regímenes previos basados en platino y que presentaban mutación *BRCA*.

La TRO evaluada por el investigador en la población global (n=106) fue del 54,7% con una mediana de duración de la respuesta de aproximadamente 9,7 meses y del 64,6% en las pacientes sensibles a platino (n=78) con una mediana de duración de la respuesta también de aproximadamente 9,7 meses (16). Rucaparib está autorizado únicamente en pacientes sensibles a platino. La TRO evaluada por el investigador principal (54,7%) fue superior a la confirmada por el comité independiente (44,3%).

Respecto al perfil de seguridad de rucaparib para la indicación mencionada, los EA más comunes registrados fueron fatiga y

astenia, náuseas, anemia, vómitos, aumento de ALT/AST, y disgeusia. Los eventos eran generalmente de bajo grado y manejables sin requerir la interrupción de rucaparib. Como EAs de especial interés cabría destacar la toxicidad hematológica, AML/MDS, fotosensibilidad y toxicidad gastrointestinal. La incidencia general de EA de grado 3-4 fue del 65,7%.

La principal limitación de estos estudios es la ausencia de un brazo control. Asimismo, se desconoce el beneficio real en términos de SLP y SG frente a las alternativas de tratamiento disponibles. Rucaparib ha recibido una autorización condicional en la Unión Europea, a la espera de los resultados del estudio CO-338-043 (ARIEL4), un ensayo fase 3, aleatorizado, abierto, en pacientes con cáncer de ovario en recaída en el que rucaparib se compara con quimioterapia.

La quimioterapia con platino constituye el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario. En aquellas pacientes que recaen y que a pesar de ser sensibles a platino, no son candidatas a recibir más ciclos de quimioterapia basada en platino las opciones de tratamiento son limitadas. En este contexto, entre las opciones de tratamiento se incluirían esquemas de quimioterapia sin platino, como pueden ser por ejemplo doxorubicina liposomal pegilada (DLP), topotecan o la combinación de trabectedina con DLP, sin que exista un estándar de tratamiento.

En un ensayo fase III en el que se comparó topotecan con DLP, la tasa de respuesta alcanzada en pacientes sensibles a platino fue del 29% (23).

En el ensayo OVA-301 (24), un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, la combinación de trabectedina con DLP se comparó con DLP en monoterapia en pacientes previamente tratadas con un único régimen de quimioterapia basada en platino. En el total de la población (n=672) la mediana de SLP (variable primaria del estudio) fue de 7,3 meses en las pacientes tratadas con la combinación y de 5,8 meses en las que recibieron DLP como agente único (HR 0,79 [IC 95%: 0,65-0,96]). La TRO fue del 27,6% y 18,8%, respectivamente (p = 0,008). En las pacientes sensibles a platino (n=417), la mediana de SLP fue de 9,2 meses vs. 7,5 meses y la TRO de 35,3% y 22,6% (p = 0,0042), en los brazos experimental y control, respectivamente. Trabectedina en combinación con DLP está autorizada en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensibles a platino (25). Los únicos datos disponibles en pacientes BRCA mutadas provienen de un análisis retrospectivo de 41 pacientes en el estudio OVA -301 que mostró una mediana de SLP de 13,6 meses con trabectedina-DLP vs. 5,5 meses con DLP y unas TRO del 63% y 29%, respectivamente. En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con trabectedina + DLP son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hematológicos (principalmente neutropenia), elevación de ALT y AST y otros como el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, además de la complejidad en su administración. En el estudio OVA-301 el 91% de las pacientes tratadas con la combinación presentaron efectos adversos de grado 3-4 y un 39% presentó algún efecto adverso grave (72% y 31% respectivamente en el brazo control) (26).

Desde un punto de vista de seguridad, rucaparib podría ofrecer un mejor perfil de seguridad frente a la quimioterapia, con una mejor incidencia toxicidad hematológica, especialmente neutropenia y otros efectos secundarios relevantes. Por otra parte, rucaparib presenta una vía de administración oral.

La segunda indicación autorizada de rucaparib es el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial de las trompas y peritoneal primario de alto grado, sensible a platino, recurrente tras dos o más esquemas de quimioterapia con platino y en respuesta a quimioterapia basada en platino. Su objetivo principal

es la prolongación de la supervivencia libre de progresión y aumentar el intervalo libre de quimioterapia en un escenario clínico en el que la recurrencia de la enfermedad, y por tanto la necesidad de quimioterapia y su toxicidad acumulativa, es inevitable.

En este contexto, existen también otros dos inhibidores de PARP autorizados en esta indicación, como son olaparib y niraparib (15, 16).

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rucaparib para la indicación mencionada proviene fundamentalmente del estudio ARIEL3, ensayo clínico aleatorizado (2:1) fase III de rucaparib frente a placebo (el ensayo fue previo a la aprobación de otros inhibidores PARP) que se diseña en tres cohortes de pacientes según presenten mutación en los genes *BRCA*, deficiencias en la recombinación homóloga (HDR) y la población por intención de tratar previamente a la aleatorización.

A diferencia del estudio pivotal fase II de olaparib (ESTUDIO 19) (15) en el que se determina el estado mutacional *BRCA* de manera retrospectiva y el estudio fase III (SOLO2) (27) en el que solo se incluyen pacientes con *BRCA* mutado, el diseño del estudio pivotal fase III para niraparib (NOVA) (28) predefinió dos cohortes previa aleatorización según las pacientes presenten o no mutación en los genes *BRCA* y analizando la población global. Dicha aleatorización se estratificó por los factores clínicamente más relevantes, también considerados en estudios previos con olaparib y niraparib, aunque no demostrados indicadores de beneficio del tratamiento.

El diseño del estudio ARIEL3 se considera adecuado, presentando bajo riesgo de sesgo en la estimación de resultados. Las características basales de la población están bien distribuidas en las cohortes. Los grupos de tratamiento también estuvieron generalmente bien equilibrados en las tres cohortes. La población de estudio se considera representativa de la población a la que va dirigida el medicamento en la práctica clínica real.

El tratamiento de mantenimiento con rucaparib muestra una mejora estadísticamente significativa de la SLP en las tres cohortes analizadas. La mediana de SLP fue de 16,6 meses en las pacientes con *BRCA* mutado (HR 0,23 [IC 95%: 0,16-0,34]), de 13,6 meses en el grupo HRD positivo (HR 0,32 [IC 95%: 0,24-0,42]) y de 10,8 meses en la población ITT (HR 0,36 [IC 95%: 0,30-0,45]). La mediana de SLP en el brazo de placebo fue de 5,4 meses en todos los grupos. De acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis preespecificado como variable secundaria de la SLP evaluada por un comité independiente la mediana de SLP en las pacientes tratadas con rucaparib fue superior a la observada por el investigador (26,8 meses en pacientes con *BRCA* mutado, 22,9 meses en pacientes con HRD positivo y 13,7 meses en la población ITT). Sin embargo, los resultados obtenidos en el grupo placebo son similares en ambos análisis.

Asimismo, los análisis preespecificados de subgrupos confirman la eficacia de rucaparib en pacientes sin mutación *BRCA*, pero su beneficio en SLP según el análisis por el investigador, con HR 0,44 (IC95% 0,29-0,66) para LOH+ y HR 0,58 (IC95% 0,40-0,85) para LOH-, parece ser inferior al beneficio en *BRCA* mutado. El beneficio en la mediana de supervivencia en *BRCA* no mutado con LOH+ y LOH- es de 4,3 y 1,3 meses, respectivamente, frente a 11,4 meses en pacientes con *BRCA* mutado. Similares resultados se observan con la SLP medida por el comité de revisión independiente, con HR para pacientes con *BRCA* no mutado de 0,55 (IC95% 0,35-0,89) en LOH+ y 0,47 (IC95% 0,31-0,71) en LOH-. El beneficio entre medianas en *BRCA* no mutado con LOH+ y LOH- es de 5,5 y 2,9 meses, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en el tiempo de empeoramiento en la subescala de síntomas físicos relacionados con la enfermedad según FOSI-18 entre rucaparib y placebo.

Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, astenia o fatiga, disgeusia y anemia. En general se manejaron con modificaciones de la dosis y no se asociaron con un aumento de la mortalidad ni morbilidad en comparación con el grupo placebo. La frecuencia de efectos adversos grado 3-4 fue superior en el grupo rucaparib (56%) que en el grupo placebo (15%). La principal razón de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (71,6% rucaparib vs. 91,1% placebo) seguida de los EA (16,1% rucaparib vs. 0,6% placebo).

La falta de datos comparativos directos entre rucaparib y otros tratamientos activos supone una limitación para caracterizar la eficacia y seguridad relativas a este medicamento frente a las alternativas aprobadas como tratamiento de mantenimiento en la actualidad, como son olaparib y niraparib.

Los resultados del estudio NOVA (estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) muestran un beneficio de SLP con niraparib de mantenimiento comparado con placebo (HR: 0,38 [IC95% 0,30-0,48]), con medianas de 25,3 meses para niraparib y 9,2 meses para placebo (28). En pacientes con mutación *BRCA* el beneficio también es mayor con niraparib (HR: 0,27 [IC95% 0,17-0,41]), con medianas de SLP de 21,5 meses vs. 5,5 meses, respectivamente.

Los resultados del ESTUDIO 19 (estudio fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) muestran un beneficio en SLP con olaparib de mantenimiento comparado con placebo (HR: 0,35 [IC95% 0,25-0,49]), con medianas de SLP de 8,4 meses para olaparib frente 4,8 meses para placebo. En pacientes con mutación *BRCA* el beneficio del tratamiento con olaparib fue mayor (HR: 0,28 [IC95% 0,10-0,31]), con medianas de SLP de 11,2 meses y 4,3 meses, para olaparib y placebo, respectivamente. Si bien los datos relativos al aumento de SLP en la población *BRCA* mutado se ampliaron con el estudio SOLO2 (estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) en el que incluían únicamente pacientes con *BRCA* mutado, y se comparaba la SLP del tratamiento de mantenimiento con olaparib frente a placebo obteniéndose de nuevo una mejora estadísticamente significativa en términos de SLP con olaparib (HR: 0,30; IC95% 0,22-0,41) frente a placebo, con medianas de SLP de 19,1 meses y 5,5 meses, respectivamente (25). En cuanto a la SG (variable secundaria), se obtuvo un HR de 0,73 (IC95% 0,55-0,95; $p=0,02138$) en la población global, resultados que no se ajustaron a la significación estadística requerida en el estudio ($p<0,0095$) (25). En la población con *BRCA* mutado se obtuvo un HR 0,62 (IC95% 0,42-0,93; $p=0,02140$), mientras que el obtenido en población con *BRCA* no mutado fue de 0,84 (IC95% 0,57-1,25, $p=0,39749$). De manera general, las características basales de las poblaciones analizadas con los tres fármacos son similares (edad media, diagnóstico, líneas de tratamiento previas, sensibilidad a platino y estado funcional). La comparación indirecta localizada en la literatura científica indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable SLP en el tratamiento de mantenimiento entre los 3 inhibidores PARP (29). No obstante, los resultados obtenidos para olaparib en la población global provienen de un ensayo fase II.

Los resultados de SG para rucaparib eran todavía inmaduros (alrededor del 20% de eventos) por lo que no es posible establecer comparaciones indirectas en términos de SG con el resto de alternativas disponibles (olaparib y niraparib).

No se dispone de datos que avalen el uso secuencial de los iPARP.

En líneas generales olaparib, niraparib y rucaparib muestran perfiles de seguridad similares. Los efectos adversos más frecuentes registrados para este grupo de fármacos son náuseas, vómitos, fatiga/astenia, anemia, neutropenia y mielotoxicidad. Sin embargo, en el caso de rucaparib, existe mayor incidencia de fotosensibilidad

y aumento de ALT/AST. Con los tres fármacos se han descrito casos de síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda.

La evidencia del beneficio de bevacizumab en enfermedad sensible a platino de pacientes no seleccionadas por BRCA se basa en dos estudios fase III aleatorizados. El estudio OCEANS, que combina carboplatino-gemcitabina más bevacizumab seguido del mantenimiento de bevacizumab o placebo y demuestra una mejoría de cuatro meses en SLP (HR 0,48 IC95% 0,39-0,61) a favor del tratamiento y el estudio GOG 213, de carboplatino-paclitaxel combinados con bevacizumab y seguidos de bevacizumab o placebo hasta la progresión con beneficio de otros 4 meses (HR 0,628 [CI 95% 0,534–0,739]). El perfil de toxicidad asociado a estos esquemas con agentes antiangiogénicos (hipertensión, proteinuria, hemorragia y complicaciones gastrointestinales) difiere respecto al descrito con los PARP. Aunque estos estudios evalúan la terapia de mantenimiento, las diferencias en su diseño al combinarse con quimioterapia impiden su comparación indirecta con los estudios de rucaparib (30, 31).

CONCLUSIÓN

Tratamiento

Rucaparib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, sensible a platino, recidivado o en progresión, que presentan mutación *BRCA* (germinal y/o somática), que han recibido dos o más líneas de quimioterapia previa basadas en platino y que no pueden tolerar más quimioterapia a base de platino.

Los resultados de eficacia proceden de ensayos fase II no controlados donde rucaparib alcanzó una TRO del 53,2% en pacientes sensibles a platino.

Los EA más comunes registrados fueron fatiga y astenia, náuseas, anemia, vómitos, aumento de ALT/AST, y disgeusia. Los eventos fueron generalmente de bajo grado y manejables sin requerir la interrupción de rucaparib.

En este contexto, no se ha podido establecer la superioridad en términos de eficacia de rucaparib frente al resto de alternativas disponibles, si bien, rucaparib podría presentar un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia y permite una administración por vía oral.

La autorización de rucaparib en esta indicación ha sido condicional, a la espera de los resultados del ensayo fase III confirmatorio.

Mantenimiento

Rucaparib también está autorizado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible a platino que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia con platino. Esta indicación es independiente del estado mutacional de *BRCA*.

Rucaparib ha demostrado superioridad a placebo en SLP con un HR de 0,36 [IC 95%: 0,30-0,45] y medianas de SLP de 10,8 meses vs. 5,4 meses, respectivamente. Este beneficio es mayor en pacientes con *BRCA* mutado (HR 0,23 [IC 95%: 0,16-0,34]). Los datos de SG son aún inmaduros.

Se carece de datos en pacientes con PS (ECOG) 2 o superior, así como en aquellas con metástasis cerebrales activas o tumor sin un componente mayoritario seroso o endometriode (superior al 50% en tumores mixtos).

Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, astenia o fatiga, disgeusia, anemia, y vómitos. En general se manejaron con

modificaciones de la dosis y no se asociaron con un aumento de la mortalidad ni morbilidad en comparación con el grupo placebo.

Ante la carencia de comparaciones directas, las comparaciones indirectas ajustadas no han mostrado diferencias significativas en términos de SLP entre rucaparib, niraparib y olaparib. En base a estos datos se considera que puede existir un beneficio relevante para la práctica clínica, si bien se mantiene incertidumbre sobre el beneficio en supervivencia, especialmente en pacientes con BRCA no mutado, en las que el beneficio en SLP es menor. Teniendo esto en cuenta y considerando su perfil de seguridad, en líneas generales similar, se podrían considerar alternativas de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible a platino que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia con platino, sin que sea posible considerar diferencias en el balance beneficio/riesgo entre ellos que resulten relevantes para la mayoría de las pacientes. No se dispone de datos que avalen el uso secuencial de los iPARP.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Rubraca[®] ha sido financiado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

El GCPT no considera necesario modificar las conclusiones. Además, en la elección entre rucaparib y las alternativas se tendrán en cuenta criterios de eficiencia.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Rubraca[®] (rucaparib) para la indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799–825.
3. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6).
4. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2016. 49–58.
5. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812–22.
6. Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Mol Diagn Ther.* 2015;19(6):351–64.
7. SEER 18 Registries, National Cancer Institute, 2017.
8. Rudaitis V, Zvirblis T, Kanopiene D, Janulynaite D G, L JR. BRCA1/2 mutation status is an independent factor of improved survival for advanced (stage III–IV) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1395–400.
9. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Vol. 10, *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2013. p. 211–24.
10. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1206–12.
11. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(4):750–5.
12. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):672–705.
13. Francis J, Coakley N, Elit L, Mackay H; Gynecologic Cancer Disease Site Group. Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24(6):e540–e546.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1. 2019. [consultado 14.06.2019].
15. Ficha Técnica de Lynparza. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT_114959002.html (Último acceso junio 2019).
16. Ficha Técnica de Zejula. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171235001/FT_1171235001.pdf (Último acceso junio 2019)
17. Ficha Técnica de Rubraca. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_es.pdf (Último acceso junio 2019)
18. European Public Assessment Report (EPAR) de Rubraca. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rubraca-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. OZA, Amit M., et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecologic oncology.* 2017, vol. 147, no 2, p. 267–275.
20. MCNEISH, Iain, et al. Updated results of Ariel2, a phase 2 open-label study to identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib. *Int J Gynecol Cancer.* 2014, vol. 24, p. 323–4.
21. European Public Assessment Report (EPAR) de Rubraca. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Último acceso junio 2019)
22. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind,



- placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-1961.
23. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312.
 24. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
 25. Ficha Técnica de Yondelis. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_es.pdf (Último acceso junio 2019)
 26. European Public Assessment Report de Yondelis. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yondelis-h-c-773-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Último acceso junio 2019)
 27. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9):1274-84.
 28. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-64.
 29. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;131:83-9.
 30. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.
 31. Robert L Coleman, Mark F Brady, Thomas J Herzog, Paul Sabbatini, Deborah K Armstrong et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde
Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.