

Informe de Evaluación SEOM de rucaparib como 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.

1. RESUMEN:

El 19 de Diciembre de 2016, la FDA aprobó de forma acelerada la indicación del rucaparib (Rubraca®) como tratamiento en monoterapia para pacientes con un cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1/ 2 que hubieran recibido al menos 2 líneas previas de platino.

El 29 de Mayo de 2018, la EMA aprobó la indicación del rucaparib (Rubraca®) como tratamiento en monoterapia para pacientes con un cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1/ 2, con una recaída platino sensible, que hubieran recibido al menos 2 líneas previas de platino y que no fueran capaces de tolerar nuevas líneas de quimioterapia basada en platino.

Según el informe de SEOM sobre las cifras del cáncer en España en 2019, el cáncer epitelial de ovario es la séptima causa de muerte por cáncer entre las mujeres españolas. Se estima que en 2019, se diagnosticarán unos 3548 nuevos casos de cáncer de ovario y que fallecerán por esta causa 2025 mujeres. La estimación de la

prevalencia a 5 años para 2018 de este tumor en España es de un 2.7% (9710 casos).

La supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario, se estima en un 46% de forma global independientemente del estadio al diagnóstico y del resto tumoral tras la cirugía. Esto se debe a que la gran parte de cánceres de ovario se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad cuando ya el pronóstico es particularmente pobre.

Aunque la gran mayoría de pacientes van a responder al tratamiento de primera línea, entre un 70-80% de las pacientes van a presentar una recaída entre el año y medio y los dos años desde el diagnóstico los dos primeros años tras el diagnóstico y en la mayoría de los casos fallecerán en los 3-4 años siguientes.

Una vez que se produce la recaída de la enfermedad, tanto el pronóstico como la elección de tratamiento, va a venir determinado fundamentalmente, aunque no exclusivamente, por el tiempo transcurrido desde la última dosis de platino. A pesar de que esta clasificación está evolucionando, aún hoy en día, aquellas pacientes que presentan una recidiva trascurridos más de 6 meses desde la última dosis de platino, se las considera platino sensibles y son de forma general candidatas a recibir un nuevo tratamiento basado en platino.

Las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1/2 tienen mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en platino y mejor pronóstico. Se estima que las mutaciones en la línea germinal suponen hasta el 14,5% de los casos y un 7% adicional en la línea somática.

Existen ocasiones en que a pesar de que la paciente cumpla el criterio temporal de sensibilidad a platino, no sea posible administrar este tratamiento; sea está contraindicado por reacciones de hipersensibilidad o porque tras discutir la opciones de tratamiento, la paciente no desee ser tratada con quimioterapia basada en platino. Las pacientes con recaídas platino sensibles, no candidatas a platino, tienen pocas alternativas de tratamiento. El esquema de tratamiento con más actividad es la quimioterapia de combinación con trabectedina y doxorubicina liposomal. Sin embargo, este esquema es poco aceptado por su toxicidad. En este contexto, surge la necesidad de encontrar tratamientos más eficaces y menos tóxicos.

En base a los buenos resultados obtenidos con inhibidores de PARP en mantenimiento tras una respuesta a una quimioterapia con platino en pacientes con

mutaciones de BRCA se ha planteado cuál sería el potencial beneficio como monoterapia en la recaída tras 2 o más líneas de quimioterapia en pacientes con mutación en BRCA1/2.

La aprobación de rucaparib como monoterapia por la FDA y por la CE se obtuvo en base al análisis de eficacia combinado de dos estudios multicéntricos, de brazo único, abiertos, el Study 10 (NCT01482715) y el ARIEL2 (NCT01891344) realizados en mujeres con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación en BRCA 1/2 que hubieran progresado tras 2 o más líneas de quimioterapia.

2. TÍTULO:

Rucaparib como 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.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Octubre de 2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica de rucaparib está indicado como tratamiento de mantenimiento tras obtener respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia basada en platino, y como 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.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD.

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio

Para la valoración de la eficacia de rucaparib en monoterapia y basándonos en los resultados del análisis combinado se debe aplicar el Formulario 3 de la escala de beneficio clínico de la ESMO (v 1.1) dado que se trata de un estudio con un solo brazo en una población pequeña de pacientes definida por un biomarcador genético y en el que el objetivo primario es la tasa de respuestas objetivas y la SLP. De acuerdo a dicha escala el fármaco tendría un grado 3 de beneficio dado que tiene una SLP

superior a 6 meses y además cumple el criterio de tasa de respuestas superior al 60% en la indicación aprobada; para toda la población estudiada (sensible o no a platino) también se cumpliría el criterio de una tasa de respuestas entre el 20% y el 60% con una duración de la respuesta igual o superior a 9 meses. Dado que no hay datos de mejoría de la calidad de vida ni hay estudios confirmatorios fase IV disponibles, no existen factores que aumenten el grado a 4. Tampoco que lo disminuyan, porque no hay un 30% o más de toxicidades grado 3-4 que impacten en el bienestar diario. Este valor puede ser modificado al alza o a la baja atendiendo a los resultados del ensayo ARIEL-4.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

5.2.1. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

5.2.1.1. Diseño.

Dos ensayos clínicos internacionales, el estudio 10 (CO-338-010, NCT01482715) y el estudio ARIEL2 (CO-338-017, NCT01891344) han demostrado la eficacia de rucaparib en pacientes con recaídas de cáncer de ovario o seroso de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario con una mutación deletérea en BRCA 1 o BRCA 2.

El ensayo clínico CO-338-010 es un estudio fase I/II de tres partes que analizaba la seguridad, farmacocinética y eficacia de rucaparib oral administrado de forma diaria. El fármaco se administró hasta progresión o toxicidad inaceptable (figura 1).

La parte 1 incluyó pacientes con tumores sólidos en recaída. En esta parte no se requería conocer el status de BRCA. La parte 1 estableció la dosis de 600 mg dos veces al día, que fue la que se utilizó para la parte 2 y la 3. En la parte 1 también se determinó que rucaparib podía tomarse con o sin alimentos.

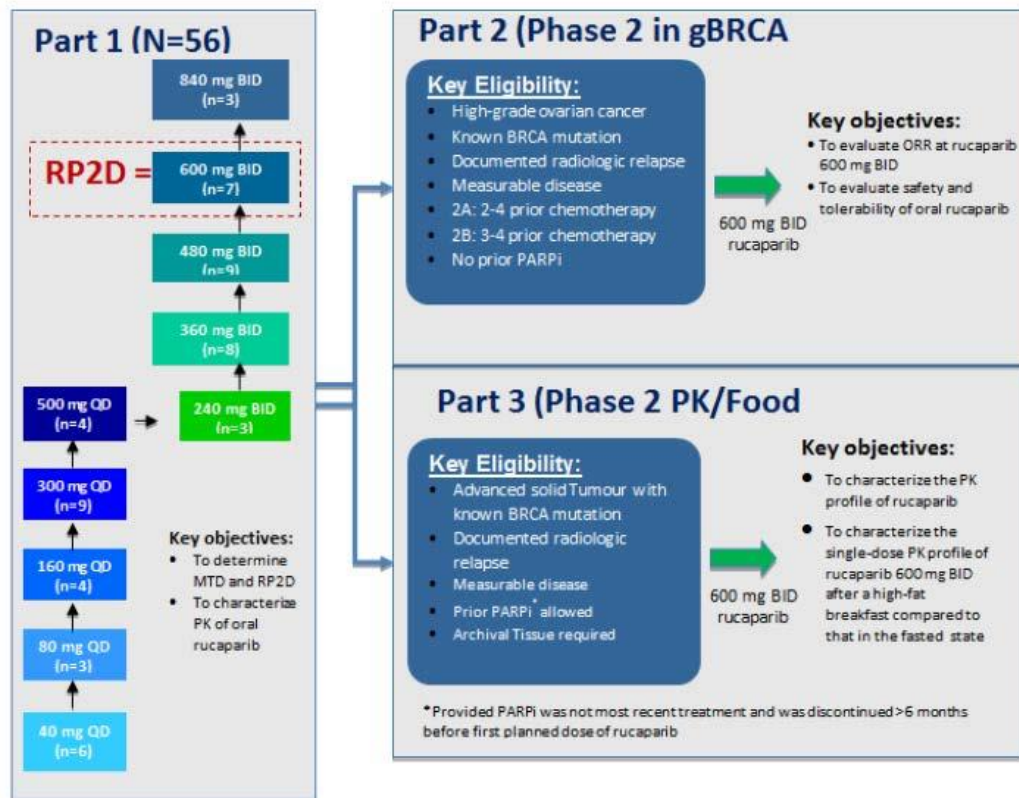
Los datos de eficacia disponibles son los de la parte 2A del estudio que incluyó 42 pacientes con recaída, de alto grado de cáncer de ovario predominantemente seroso con mutación germinal en BRCA 1/2 (la determinación era local) que habían recibido de 2 a 4 líneas de tratamiento previas y con un intervalo libre de progresión de 6

meses o más tras la línea de platino más reciente. El último tratamiento recibido debía ser un tratamiento con platino

La parte 2B incluyó pacientes con cáncer de ovario de alto grado, con recaída sensible, resistente o refractarias, con mutación germinal o somática que había recibido de tres a cuatro regímenes de tratamiento. Los datos de esta parte no están incluidos en el análisis combinado que comentamos posteriormente.

La parte 3 incluyó pacientes con tumores sólidos en recaída con mutación germinal o somática en BRCA 1/2 (la determinación podía ser local o central) para analizar el perfil farmacocinético y de seguridad de comprimidos de rucaparib con dosis más altas.

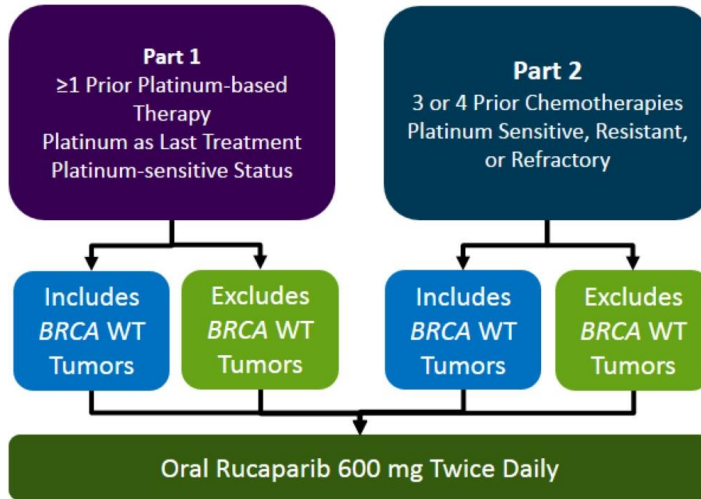
Figura 1: Diseño del estudio 10



El ensayo ARIEL 2 es un estudio fase II, abierto, de dos partes diseñado para analizar la seguridad y eficacia de 660 mg de rucaparib administrado de forma continua en ciclos de 28 días en pacientes con un cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1/2 (germinal o somática). El tratamiento se administró hasta progresión, toxicidad inaceptable, muerte o por decisión del paciente o el investigador. El estudio

tiene dos partes (figura 2) que incluyen poblaciones distintas, según las líneas de tratamiento recibidas.

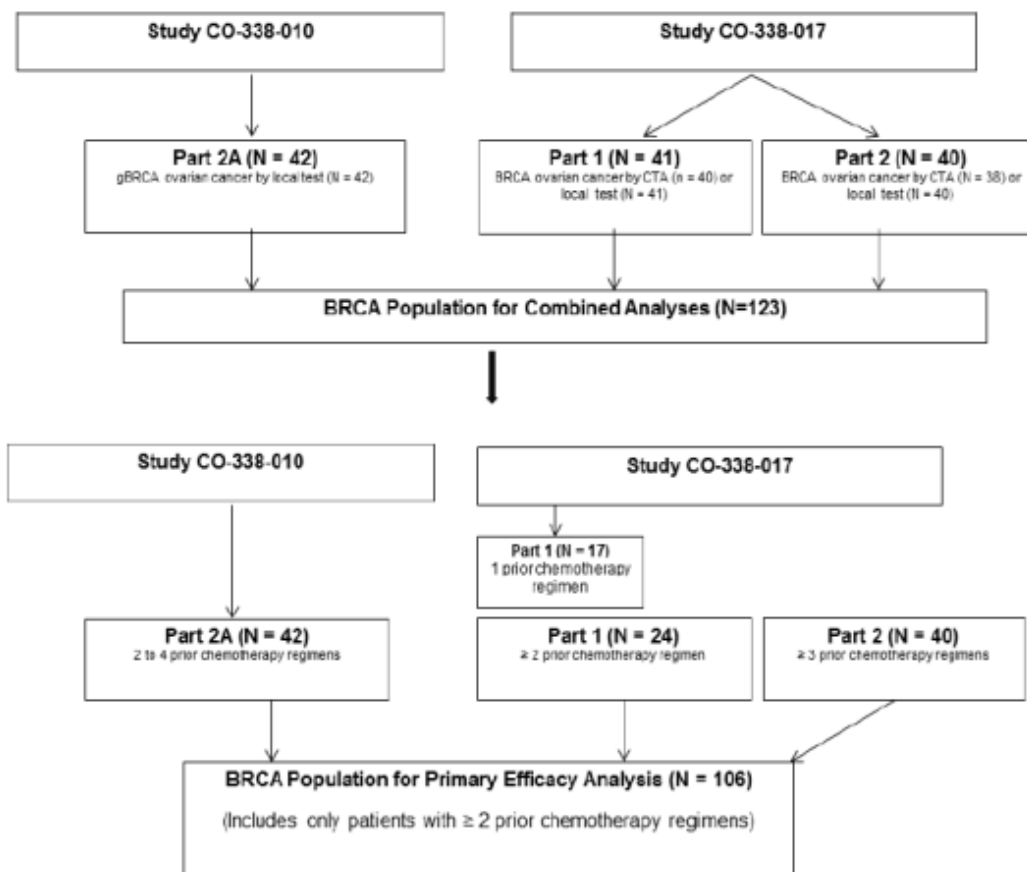
Figura 2: Diseño del estudio ARIEL 2.



Para la inclusión en la parte 1 se requería envío de muestra tumoral y el análisis de BRCA se hacía a nivel central. En la parte 2 las pacientes BRCA conocidas podían incluirse antes del envío de la muestra.

La aprobación de rucaparib como monoterapia por la FDA y por la CE se obtuvo en base al análisis de eficacia combinado de dos estudios multicéntricos, de brazo único, abiertos, el Study 10 (NCT01482715) y el ARIEL2 (NCT01891344) realizados en mujeres con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación en BRCA 1/2 que hubieran progresado tras 2 o más líneas de quimioterapia (Figura 3).

Figura 3: Diseño del análisis combinado.



5.2.1.2. Población de los estudios

Estudio 10

La parte 1 incluyó pacientes con tumores sólidos en recaída. En esta parte no se requería conocer el status de BRCA. La parte 1 estableció la dosis de 600 mg dos veces al día, que fue la que se utilizó para la parte 2 y la 3. En la parte 1 también se determinó que rucaparib podía tomarse con o sin alimentos.

Los datos de eficacia disponibles son los de la parte 2A del estudio que incluyó 42 pacientes con recaída, de alto grado de cáncer de ovario predominantemente seroso con mutación germinal en BRCA 1/2 (la determinación era local) que habían recibido de 2 a 4 líneas de tratamiento previas y con un intervalo libre de progresión de 6 meses o más tras la línea de platino más reciente. El último tratamiento recibido debía ser un tratamiento con platino.

La parte 2B incluyó pacientes con cáncer de ovario de alto grado, con recaída sensible, resistente o refractarias, con mutación germinal o somática que había

recibido de tres a cuatro regímenes de tratamiento. Los datos de esta parte no están incluidos en el análisis combinado que comentamos posteriormente.

La parte 3 incluyó pacientes con tumores sólidos en recaída con mutación germinal o somática en BRCA 1/2 (la determinación podía ser local o central) para analizar el perfil farmacocinético y de seguridad de comprimidos de rucaparib con dosis más altas.

Estudio ARIEL 2

La parte 1 incluyó pacientes sensibles a platino en la última línea de platino recibida y que habían recibido una o más líneas de quimioterapia. La parte 2 incluyó pacientes sensibles, resistentes y refractarias que habían recibido al menos 3 líneas previas de quimioterapia pero no más de 4. Las pacientes resistentes o refractarias a la última línea de platino podían haber recibido esquemas sin platino antes de iniciar el tratamiento con rucaparib.

Análisis combinado

La población analizada para el objetivo de eficacia en el análisis combinado eran 106 pacientes con una mutación deletérea en BRCA, que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previas. También se analizaron para este objetivo 17 pacientes con cáncer de ovario y mutación de BRCA que recibieron sólo 1 línea de quimioterapia. La población del análisis combinado, es una población de CO mayoritariamente sensible (92 pacientes de 120), con una mediana de dos líneas previas de platino y con mutación BRCA en línea germinal (83%).

En resumen, la población incluida en los dos ensayos, es una población amplia con pacientes sensibles y resistentes, con mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2, con mutaciones en línea germinal y somática y diferente número de líneas previas.

5.1.2.3. Objetivos de los estudios

El objetivo primario de la parte 2 del estudio 10 era la tasa de respuestas (ORR) por criterios RECIST 1.1 evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios eran la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (PFS) y la seguridad.

En el estudio ARIEL 2 se establecieron dos objetivos primarios: en la parte 1 el objetivo es la PFS analizada por el investigador y en la parte 2 la tasa de respuestas analizada por el investigador.

El objetivo primario del análisis integrado de estos dos estudios fue la ORR. Los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta y PFS. El análisis integrado tenía también como objetivo evaluar la seguridad de rucaparib en monoterapia

5.1.2.4. Resultados.

Los resultados del estudio 10, ARIEL 2 y el análisis combinado se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de los estudios 10, ARIEL 2 y análisis combinado.

	Study 10 (<i>n</i> = 42)	ARIEL2 (<i>n</i> = 64)	Pooled efficacy population (<i>n</i> = 106)
Objective response rate, <i>n</i> (%) [95% CI] ^a	25 (59.5) [43.3–74.4]	32 (50.0) [37.2–62.8]	57 (53.8) [43.8–63.5]
Best overall response, <i>n</i> (%)			
Complete response	4 (9.5)	5 (7.8)	9 (8.5)
Partial response	21 (50.0)	27 (42.2)	48 (45.3)
Stable disease	12 (28.6)	24 (37.5)	36 (34.0)
Progressive disease	2 (4.8)	7 (10.9)	9 (8.5)
Not evaluable	3 (7.1)	1 (1.6)	4 (3.8)

El análisis combinado obtuvo una ORR analizada por los investigadores de 54.7% (IC 95%, 44.8-64.4%), con una mediana de duración de la respuesta de 9.7 meses, lo que confirma la eficacia de rucaparib en esta población.

La ORR de la población analizada para eficacia es similar a la observada en el estudio 10 (59.5%) pero diferente al estudio ARIEL 2 (parte 1 ORR 80%, parte 2 39.5%). Es probable que esta discrepancia se deba a que las poblaciones del estudio ARIEL 2 son diferentes, se incluyeron pacientes con solo 1 terapia previa basada en platino y ≥ de 2 tratamientos con platino.

En relación a los datos en pacientes con mutación germinal o somática y en BRCA 1 o BRCA 2, la mutación BRCA se analizó de forma prospectiva y centralizada en FMI en el estudio ARIEL 2, mientras que el estudio 10 en la parte 2A se recogió retrospectivamente. Los resultados en ORR en pacientes BRCA 1 vs BRCA 2 no muestran diferencias (53.7% vs 53.8%). Las diferencias son mínimas entre gBRCA o sBRCA (53.4% vs 46.2%).

Aunque el diseño de los estudios es diferente y teniendo en cuenta que rucaparib se administró en líneas más posteriores (3 a 4 línea), la ORR del 64.4% (53.2% si es analizada a nivel central) para las pacientes sensibles a platino, con una ORR aun mayor para pacientes que reciben rucaparib en tercera línea (68.3%), los datos son relevantes para la población BRCA mutada sensible a platino. Es probable que esta ORR se traduzca en un beneficio clínico a largo plazo.

5.1.2.5. Seguridad

Los datos más relevantes en relación a la seguridad de rucaparib como monoterapia provienen del análisis de seguridad de 377 incluidas en el estudio 10 o ARIEL 2 que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de rucaparib dos veces al día, hasta la progresión o interrupción del tratamiento por otros motivos.

La mediana de número de ciclos de rucaparib recibidos fue de 6 (rango, 1-31), 112 pacientes (29.7%) recibieron entre 6 y 12 meses de tratamiento y 61 pacientes (16.2%) recibieron tratamiento con rucaparib durante más de 12 meses.

La mediana de la duración del tratamiento fue mayor en la población con cáncer de ovario BRCA mutada que en la población BRCA wild type, aunque la intensidad de la dosis fue ligeramente menor.

Todas las pacientes presentaron al menos un efecto adverso (EA). Los EAs más frecuentes (que aparecieron en más del 20% de las pacientes) fueron la fatiga (incluyendo la astenia), los gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, disminución del apetito y diarrea) y, la anemia/descenso de la hemoglobina, trombocitopenia/descenso de plaquetas, aumentos de las transaminasas, disgeusia, disnea y aumento de la creatinina (tabla 3).

Tabla 3. Efectos adversos emergentes en pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de rucaparib 600 mg dos veces al día.

Event	Incidence (n = 377), n (%)	
	Any grade ^c	Grade 3/4
Investigational AEs		
Anemia and/or low or decreased hemoglobin	165 (43.8)	94 (24.9)
ALT/AST increased	156 (41.4)	41 (10.9)
Thrombocytopenia and/or low or decreased platelet count	79 (21.0)	17 (4.5)
Blood creatinine increased	79 (21.0)	2 (0.5)
Neutropenia and/or low or decreased ANC ^d	60 (15.9)	32 (8.5)
Weight decreased ^d	51 (13.5)	4 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased ^d	39 (10.3)	4 (1.1)
Noninvestigational AEs		
Nausea	290 (76.9)	19 (5.0)
Asthenia or fatigue	289 (76.7)	41 (10.9)
Vomiting	174 (46.2)	15 (4.0)
Constipation	150 (39.8)	6 (1.6)
Decreased appetite	148 (39.3)	10 (2.7)
Dysgeusia	148 (39.3)	1 (0.3)
Diarrhea	130 (34.5)	9 (2.4)
Abdominal pain	119 (31.6)	13 (3.4)
Dyspnea	81 (21.5)	2 (0.5)
Abdominal distension ^d	70 (18.6)	0
Headache ^d	69 (18.3)	1 (0.3)
Dizziness ^d	64 (17.0)	2 (0.5)
Cough ^d	60 (15.9)	1 (0.3)
Urinary tract infection ^d	58 (15.4)	8 (2.1)
Abdominal pain upper ^d	49 (13.0)	2 (0.5)
Peripheral edema ^d	43 (11.4)	1 (0.3)
Back pain ^d	43 (11.4)	3 (0.8)
Insomnia ^d	43 (11.4)	0
Pyrexia ^d	41 (10.9)	1 (0.3)
Upper respiratory tract infection ^d	39 (10.3)	0
Photosensitivity reaction ^d	38 (10.1)	0

Los efectos adversos más comunes (en más del 20% de las pacientes) de cualquier grado fueron, la astenia/fatiga, la anemia, el aumento de transaminasas, el aumento de la creatinina, los eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, disminución del apetito y diarrea), la disnea y la trombocitopenia/descenso de las plaquetas.

Los EAs emergentes relacionados con el tratamiento \geq a grado 3 se reportaron en 229 pacientes (60.7%), los EAs relacionados con el tratamiento \geq a grado 3 se reportaron en 117 pacientes (46.9%). Los EAs emergentes relacionados con el tratamiento se reportaron en 104 pacientes (27.6%); los EAs graves relacionados con el tratamiento se reportaron sólo en 36 pacientes (9.5%). El efecto adverso grave más frecuente fue la anemia y las náuseas.

Ningún efecto adverso produjo la muerte. De las 9 muertes ocurridas durante el estudio 8 se atribuyeron a progresión de enfermedad y 1 a un episodio de sepsis y progresión clínica no relacionado con el tratamiento con rucaparib.

En el 58.6% de las pacientes se interrumpió tratamiento por efectos adversos.

Las reducciones de dosis por EAs se produjeron en un 45.9% de los casos. Un 27.1% de las pacientes requirió una modificación de dosis y un 21.2% de ellas dos o más reducciones. Las reducciones de dosis no se debieron siempre a efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento (Tabla 4).

Las modificaciones de dosis de rucaparib (reducciones o modificaciones) fueron la anemia/descenso de la hemoglobina (21.5%), astenia/fatiga (20.7%), náuseas (18%), vómitos (11.9%), aumento de transaminasas (10.3%) y trombocitopenia/descenso de plaquetas (9.8%).

Sólo 37 pacientes (9.8%) de las pacientes suspendió el tratamiento por efectos adversos graves, los más frecuentes fueron la astenia/fatiga (2.4%) y la náusea (1.3%).

Tabla 4: Modificaciones de dosis en pacientes que recibieron \geq 1 dosis de rucaparib 600 mg dos veces al día.

Event	Incidence (n = 377), n (%)
Modifications or discontinuation due to AE ^{a,b}	
Dose reduction because of treatment-emergent AE	173 (45.9)
Dose reduction because of treatment-related AE	167 (44.3)
Dose interruption because of treatment-emergent AE	221 (58.6)
Dose interruption because of treatment-related AE	186 (49.3)
Discontinued treatment because of an AE ^c	37 (9.8)
Discontinued treatment because of treatment-related AE	30 (8.0)
Dose reductions on study (regardless of reason) ^d	
Only one dose reduction	102 (27.1)
≥2 Dose reductions	80 (21.2)
Dose reduced to ≤300 mg BID	35 (9.3)

5.2.2. Revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles

En el momento de la publicación de este informe no existen revisiones ni meta-análisis que incluyan esta indicación.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En este estudio se han incluido sólo pacientes con mutación en BRCA1/2, la gran mayoría con mutación germinal, pero también se han incluido pacientes con mutaciones somáticas, aunque el número es pequeño.

En base a otros estudios con IPARP con pacientes en recaída sabemos que las pacientes con mutaciones somáticas en BRCA1/2 tienen el mismo comportamiento biológico que las pacientes con mutación germinal.

Por tanto, la indicación de rucaparib en monoterapia se limita a las pacientes con mutaciones en BRCA 1 o BRCA 2 en línea germinal o somática, con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario con una recaída platino sensible que no son capaces de recibir una nueva línea de platino.

5.4. Posicionamiento del fármaco según agencias reguladoras.

El 19 de Diciembre de 2016, la FDA aprobó de forma acelerada la indicación del rucaparib (Rubraca®) como tratamiento en monoterapia para pacientes con un cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1/ 2 que hubieran recibido al menos 2 líneas previas de platino.

El 29 de Mayo de 2018, la EMA aprobó la indicación del rucaparib (Rubraca®) como tratamiento en monoterapia para pacientes con un cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal asociado a una mutación germinal o somática en los genes BRCA 1/ 2, con una recaída platino sensible, que hubieran recibido al menos 2 líneas previas de platino y que no fueran capaces de tolerar nuevas líneas de quimioterapia basada en platino.

La aprobación de la EMA es más restrictiva que la indicación de la FDA, ya que solo contempla las recaídas platino sensibles mientras que la FDA no condiciona la aprobación a la sensibilidad al platino, es decir, son candidatas al tratamiento tanto las pacientes con una recaída platino sensible como platino resistente.

5.5. Posicionamiento en guías de práctica clínica.

En la última versión de la guía NCCN se recomienda la monoterapia con rucaparib como opción de tratamiento en la recaída para las pacientes con recaída sensible o resistente que hayan recibido dos o más líneas de quimioterapia y tengan una mutación en BRCA. El panel de expertos prefiere esta opción para pacientes resistentes, porque considera que tienen peores opciones terapéuticas.

En el consenso de ESMO- ESGO sobre cáncer de ovario publicado en 2019 se considera la monoterapia con rucaparib en pacientes asintomáticas con mutación de BRCA y un intervalo de platino > 6 meses. Para las pacientes sintomáticas con estas mismas características recomienda la quimioterapia con bevacizumab argumentando que en ausencia de comparación directa entre la monoterapia con rucaparib y la quimioterapia con bevacizumab, las tasas de respuestas superiores con bevacizumab justifican su uso como opción preferente en las pacientes sintomáticas.

La guía SEOM más reciente sobre el tratamiento del cáncer de ovario es del año 2016, por lo que aún no se contemplaba esta opción de tratamiento.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

Las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario seroso papilar de alto grado, a pesar de su sensibilidad a quimioterapia basada en platino presentan recaídas en casi 80% de las ocasiones. El 15% de estas recaídas ocurren con intervalos inferiores a 6 meses tras la finalización del tratamiento con platino y un 85% más allá de los 6 meses de completar un tratamiento con platino.

Las pacientes que presentan mutación en BRCA1/2 son un subgrupo de pacientes de mejor pronóstico y más sensibles al tratamiento con platino. Las recomendaciones de tratamiento en las pacientes que recaen tras 6 meses desde la administración de platino son utilizar combinaciones con platino con mantenimiento con IPARP o con bevacizumab.

Existen pacientes que a pesar de presentar el criterio temporal de sensibilidad a platino, o no son candidatas al mismo por alergias o porque tras discutir las opciones con la paciente ella decida no recibir platino.

Las pacientes con recaídas platino sensibles, no candidatas a platino, tienen pocas alternativas de tratamiento. El esquema de tratamiento con más actividad es la quimioterapia de combinación con trabectedina y doxorubicina liposomal. Sin embargo, este esquema es poco aceptado por su toxicidad. En este contexto, rucaparib en monoterapia ofrece una eficacia similar a la combinación de trabectedina y doxorubicina liposomal con un perfil de efectos adversos más favorable y con administración oral, con las ventajas que comporta frente a un tratamiento intravenoso.

Los únicos datos disponibles en BRCAm provienen de solo 24 + 17 pacientes analizadas retrospectivamente del estudio OVA-301 que mostró una mediana de PFS de 13,6 meses (versus 5,5 meses en el brazo de PLD solo) en una población que había recibido al menos 1 tratamiento previo con platino y fue tratada con trabectedina-PLD (sensible al platino). La ORR para la población general de pacientes con BRCAm (independientemente de la sensibilidad al platino) en el ensayo OVA-301 fue del 63% (15/24) en aquellos tratados con trabectedina + PLD y del 29% (5/17) en aquellos tratados con PLD solo.

La población BRCA mutada sensible no candidata a platino tiene muy pocas opciones de tratamiento eficaces y las que existen son mucho más tóxicas que los IPARP.

Hay que considerar también que rucaparib se estudió en líneas más posteriores que la combinación de trabectedina y DLP, por lo que parece probable que incluso en el peor de los casos (pacientes con más líneas de tratamiento previas), la eficacia de rucaparib pueda ser comparable a la de trabectedina y PLD (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de estudios prospectivos en población sensible a platino que incluyen una tercera línea de tratamiento.

Agent	Rucaparib	PLD ^a	PLD+Gem	PLD+Doce	Paclitaxel	Paclitaxel	Topotecan	Topotecan	Trabectedin
Source	MAA Day 120 data cut-off 10 April 2017	Pignata 2017 ²²	D'Agostino 2003 ²³	Koinis 2014 ²⁴	Lorenz 1999 ²⁵	Phillips 1995 ²⁶	McGuire 2000 ²⁷	Bookman 1998 ²⁸	LoRusso 2016 ¹¹
n	79	109	32	23	13	23	46	26	46
Line	3+	2-3	2+	2+	2+	2-4	2-3	2-3	3+
ORR	65%	43%	45%	30%	15%	15%	33%	20%	48%
DoR (mo)	9.7	NR	7	NR	NR	NR	11.2	NR	NR
PFS (mo)	10.9	5	NR	4.8	NR	NR	NR	NR	6

^a 94% received PLD. 6% received other nonplatinum chemotherapy.

Abbreviations: Doce = docetaxel, DoR = duration of response, Gem = gemcitabine, mo = month, NR = Not Reported, ORR = objective response rate, PFS = progression-free survival, PLD = pegylated liposomal doxorubicin

5.7. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

La eficacia de rucaparib en monoterapia en pacientes sensibles a platino y BRCA mutadas se ha establecido en base a una ORR duradera. La magnitud de este efecto hace suponer que se traducirá en un beneficio en PFS y OS. Sin embargo, sería necesario disponer de un estudio aleatorizado que comparara esta opción de tratamiento con la quimioterapia, para disponer de datos verdaderamente sólidos.

Los resultados del estudio CO-338-043 (ARIEL 4) confirmará o no los resultados de rucaparib en la población de pacientes con cáncer de ovario que han recibido al menos 2 líneas de terapia anteriores con mutaciones de BRCA independientemente de la sensibilidad al platino. Se trata de un estudio fase 3 confirmatorio que compara rucaparib en monoterapia con quimioterapia en esta población de pacientes.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

La supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario se estima en un 46% de forma global, independientemente del estadio al diagnóstico y del resto tumoral tras la cirugía.

Aunque la gran mayoría de pacientes van a responder al tratamiento de primera línea, entre un 70-80% de las pacientes van a presentar una recaída entre el año y medio y los dos años desde el diagnóstico los dos primeros años tras el diagnóstico y en la mayoría de los casos fallecerán en los 3-4 años siguientes.

Las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1/2 tienen mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en platino y mejor pronóstico.

Existen ocasiones en que a pesar de que la paciente cumpla el criterio temporal de sensibilidad a platino, no sea posible administrar este tratamiento; sea está contraindicado por reacciones de hipersensibilidad o porque tras discutir la opciones de tratamiento, la paciente no desee ser tratada con quimioterapia basada en platino.

Las opciones de tratamiento en las pacientes con recaída platino sensible que no pueden tolerar un tratamiento con platino son escasas y se centran en esquemas de quimioterapia con importante toxicidad.

En base a los resultados del análisis combinado de los estudios 10 y ARIEL 2 detallados en este documento, rucaparib debería ser aprobado como una opción de tratamiento para las pacientes con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes que hayan recibido al menos 2 líneas de quimioterapia basada en platino.
- Pacientes que presenten una recaída platino sensible.
- Pacientes con una mutación de BRCA (germinal o somática).
- Pacientes que no sean capaces de tolerar una quimioterapia basada en platino.

7. BIBLIOGRAFÍA

Las cifras del cáncer en España. SEOM 2019.

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;390:1949–1961.

Oza AM, Tinker AV, Oaknin A 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. *Gynecol Oncol* 2017;147:267–275.

Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2- mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095–4106.

Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75–87.

Drew Y, Kristeleit RS, Oaknin A, et al. Real-World Delivery of Rucaparib to Patients with Ovarian Cancer: Recommendations Based on an Integrated Safety Analysis of ARIEL2 and Study 10. *Oncologist*. 2019 Oct 1. [Epub ahead of print]

Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547–1573.

NCCN Guidelines Version 1.2019. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.

N. Colombo, C. Sessa, A. du Bois, J 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); 30: 672-705.

A Santaballa, P Barretina, A Casado, et al. Guías Clínicas SEOM. *Clin Transl Oncol* (2016) 18: 1206- 1212.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe de posicionamiento terapéutico declara haber participado en Advisory Boards, así como haber participado como ponente en reuniones organizadas por las compañías: CLOVIS, TESARO, ASTRA-ZENECA y ROCHE.

El autor también declara haber recibido soporte para asistencia a Congresos de: ROCHE.