

Informe de Evaluación SEOM de rucaparib como tratamiento de mantenimiento tras obtener respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia basada en platino, en pacientes con recaída platino-sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal

1. RESUMEN

El 06 de abril del 2018, la FDA aprobó la indicación del rucaparib (Rubraca→) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial(RP) o una respuesta completa(RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino. La dosis recomendada de Rucaparib es 600mg administrado vía oral, cada 12horas y sin relación con la comida. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

El 14 de Diciembre del 2018, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a través *del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* emitió una opinión positiva para la comercialización (*marketing authorization application (MAA)*) de rucaparib como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino. Esta opinión positiva fue referida a la Comisión Europea (CE) quien finalmente el 24 de enero del 2019 ha aprobado Rubraca→ como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída

platino sensible de carcinoma epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de una mutación patogénica en los genes BRCA 1/2. De esta forma Rubraca→ se convierte en el tercer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 junto al olaparib(Lynparza→) y el niraparib(ZEJULA→) La dosis inicial aprobada de Rubraca→ es 600 mg cada 12 horas, equivalente a una dosis total diaria de 1200mg.

El cáncer epitelial de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres y representa el 5% de todas las muertes por cáncer. Se estima que, en 2017, se han diagnosticado unos 22.440 nuevos casos de cáncer de ovario y unas 14,080 mujeres han fallecido debido a esta enfermedad en los Estados Unidos. Acorde a los datos del informe SEOM de las cifras de cáncer en España, la prevalencia a los 5 años de cáncer de ovario para el 2018 en nuestro país era de 9710 casos. Hoy en día, la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario, se estima en un 46% de forma global independientemente del estadio al diagnóstico. Estas cifras vienen marcadas en gran parte porque, aún hoy en día, el cáncer de ovario, se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, Estadios III-IV, cuando ya el pronóstico es particularmente pobre. El

tratamiento inicial de las pacientes se basa en la cirugía de citoreducción primaria de máximo esfuerzo seguida de quimioterapia basada en platinos y taxanos con o sin bevacizumab.

Aunque la gran mayoría de pacientes van a responder al tratamiento inicial, alcanzado más del 80% una respuesta completa, también la gran mayoría de ellas van a presentar una recaída o recurrencia de la enfermedad en los dos primeros años tras el diagnóstico y lamentablemente, fallecerán en los 3-4 años siguientes.

Una vez que se produce la recurrencia de la enfermedad, tanto el pronóstico como la elección de tratamiento, va a venir determinado fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, por el tiempo transcurrido desde la última dosis de platino. De tal manera que a pesar de que esta clasificación está evolucionando, aún hoy en día, aquellas pacientes que presentan una recidiva transcurridos 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. A pesar de las altas respuestas iniciales al retratamiento con platino, las subsecuentes recaídas son inevitables, de tal forma que las pacientes sufren múltiples recurrencias, acortándose de forma progresiva los tiempos entre ellas y reciben al tiempo múltiples líneas de tratamiento (incluyendo regímenes basados en platino) durante el curso de su enfermedad.

En este contexto de la historia natural del cáncer de ovario, una enfermedad asociada a múltiples recidivas y por consiguiente

acompañada de múltiples tratamientos con sus correspondientes efectos adversos, surge la necesidad de encontrar un tratamiento de mantenimiento que sea capaz de mantener la respuesta tumoral alcanzada con el precedente régimen de quimioterapia, disminuyendo el riesgo de recurrencia y por consiguiente prolongando el tiempo libre de enfermedad. Todo ello, sin un detrimento de la calidad de vida.

La aprobación de rucaparib por la FDA y por la CE vienen sustentadas por los datos de eficacia y seguridad procedentes del estudio ARIEL-3 (NCT01968213). ARIEL-3 es un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que incluyó 561 pacientes con cáncer epitelial de alto grado, seroso o endometriode, de ovario, de trompa de Falopio o primario peritoneal, que hubieran recibido al menos dos líneas previas basadas en platino y hubiesen alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de platino. Cabe destacar que las pacientes debían ser platino sensibles es decir, el tiempo transcurrido desde la penúltima línea de platino hasta la nueva recaída tratada con platino, debía de ser de al menos 6 meses. Las pacientes eran aleatorizadas en una forma 2:1 a rucaparib 600 mg dos veces al día (n=372) o placebo (n=189) y recibían el tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento informado para continuar en el estudio. En el momento de la firma del consentimiento se procedía a un análisis centralizado a través de secuenciación masiva (del término en ingles *next-generation sequencing*(NGS)) de la muestra de tumor de las

pacientes, *para determinar si bien la paciente* era portadora de una mutación patogénica bien somática o germinal en los genes BRCA 1/2 (BRCA mut) o existía de pérdida de heterocigosidad (LOH; del término en inglés loss of heterozygosity) en el tumor. Atendiendo a estos resultados, se definió que pacientes eran portadoras de una deficiencia de la recombinación homóloga (HRD: del término en inglés: homologous recombination deficiency) cuando existía una mutación en los genes BRCA (BRCA mut) y/o un alto índice de LOH (LOH high) en la muestra tumoral. Hay que destacar que el estudio ARIEL-3 establece en punto de corte para determinar la presencia de LOH High en el 16%.

El estudio se diseñó para realizar un análisis escalonado en tres grupos predefinidos. En el subgrupo de BRCA mut, en el subgrupo de HRD y finalmente en toda la población incluida en el estudio. El objetivo principal del estudio era demostrar un incremento estadísticamente significativo en la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en el grupo de pacientes aleatorizadas a rucaparib comparado con placebo. La progresión era determinada por el investigador atendiendo a criterios radiológicos RECIST v1.1.

El estudio ARIEL-3 demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo en términos de SLP para todas las pacientes aleatorizadas al brazo de rucaparib comparado con placebo. La mediana de SLP fue de 10.8 meses en el brazo de rucaparib comparado con 5.4 meses en el brazo de placebo(HR 0.36; 95% CI:0.30, 0.45; $p<0.0001$). En el grupo

definido como HRD, la mediana de SLP fue de 13.6 vs. 5.4 meses en el brazo de rucaparib y placebo respectivamente (HR 0.32; 95% CI: 0.24, 0.42; $p < 0.0001$) y finalmente, en el grupo de BRCA mut, la mediana de SLP fue 16.6 meses en el brazo de rucaparib frente a los 5.4 meses del brazo placebo (HR 0.23; 95% CI: 0.16, 0.34; $p < 0.0001$). Reflejado en otros términos, el tratamiento con rucaparib reduce el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 64% (HR:0.36) en el global de la población incluida, en el grupo de pacientes con HRD, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue de un 68% (HR:0.32) y finalmente en el subgrupo de mujeres con mutación patogénica en los genes BRCA 1/2, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue de un 77% (HR:0.23).

Los efectos adversos más frecuentes observados en el estudio ARIEL-3 ($\geq 20\%$; Grado 1-4) fueron náusea (76%), fatiga/astenia (73%), dolor/distensión abdominal (46%), erupción cutánea (43%), disgeusia (40%), anemia (39%), elevación de la AST/ALT (38%), estreñimiento (37%), vómitos (37%), diarrea (32%), trombocitopenia (29%), mucositis (28%), disminución del apetito (23%), y neutropenia (20%).

Es importante destacar los efectos adversos de Grado ≥ 3 que ocurrieron en $>5\%$ de los pacientes. Entre ellos se encuentran: anemia (18.8%), elevaciones de la ALT (10%), fatiga/astenia (10%), neutropenia (6.7%), trombocitopenia (6%) y náusea (5%).

En relación a las alteraciones de laboratorio más frecuentemente observadas ($\geq 25\%$; Grado 1-4) se encontraron: elevación de los valores

de creatinina (98%), disminución de los valores de hemoglobina (88%), incremento de los valores de colesterol (84%), incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) (73%), incremento de la aspartato aminotransferasa (AST) (61%), incremento de la fosfatada alcalina (37%).

Cabe destacar que se diagnosticaron 3 casos de Síndrome Mielodisplásico y/o Leucemia Mielode aguda entre las 372 pacientes tratadas con rucaparib, lo cual corresponde a una frecuencia del 1.9% comparado con 1 caso diagnosticado entre las 189 pacientes asignadas al brazo placebo, lo que se traduce en una frecuencia del 0.5%.

El porcentaje de interrupción y reducción de dosis debido a los efectos adversos en el brazo del rucaparib fueron del 63.7% y 54.6% respectivamente. Únicamente un 13.4% de las pacientes tuvieron que discontinuar el rucaparib debido a efectos adversos, siendo la náusea, la anemia, la fatiga/astenia y la trombocitopenia, las causas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del fármaco. El porcentaje de discontinuación del brazo placebo fue del 2%.

En conclusión, rucaparib en el estudio ARIEL-3, fase III, aleatorizado, doble ciego, ha demostrado una prolongación estadísticamente significativa de la SLP, que se considera también clínicamente significativa en una población de pacientes afectas de una enfermedad incurable. La prolongación de la SLP se considera un beneficio clínicamente significativo debido al sustancial retraso en la progresión

de la enfermedad y por tanto a la postergación de los siguientes tratamientos de quimioterapia. De forma adicional, el perfil de toxicidad mostrado por rucaparib es aceptable en el global de la población.

2. TÍTULO:

Rucaparib como tratamiento de mantenimiento tras obtener respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia basada en platino, en pacientes con recaída platino-sensible de cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal

3. AUTOR Y FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica

Mayo 2019

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

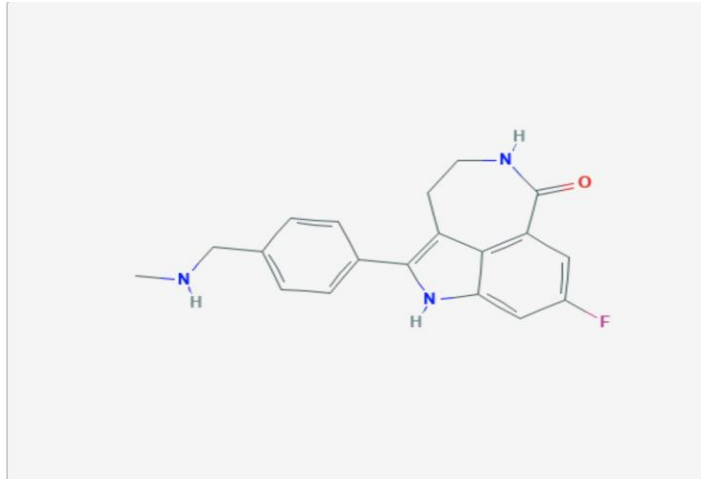
4.1.1. Nombre genérico

Rucaparib

4.1.2. Nombre comercial

Rubraca→

4.1.3. Estructura química



El nombre químico de Rucaparib es 8-fluoro-2-{4[(methylamino)methyl]phenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-one ((1S,4R)-7,7- dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl)methanesulfonic acid salt (de su terminología en ingles) .

La fórmula química es C₁₉H₁₈FN₃O•C₁₀H₁₆O₄S.

Su peso molecular:323.371g/mol

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Rucaparib en monoterapia como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída platino sensible y que se encuentren en respuesta parcial o completa al último régimen de quimioterapia basado en platino.

4.2. Área de acción farmacológica

4.1.5. Laboratorio

Clovis Oncology, Inc. (NASDAQ: CLVS)

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo principal: L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

Subgrupo Terapéutico: L01 – Agente Antineoplásico

Subgrupo Farmacológico: L01X: Otros agentes antineoplásicos.

Subgrupo Químico: L01XX: Otros agentes antineoplásicos.

Substancia Química: L01XX55 - rucaparib

4.1.7. Vía de administración

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios

Comprimidos de 200 mg de Rucaparib

Comprimidos de 250 mg de Rucaparib

Comprimidos de 300 mg de Rucaparib

4.2.1. Mecanismo de acción

Las enzimas PARP(Poly (ADP-ribose) polymerase) desempeñan un papel fundamental en la reparación del ADN. PARP-1 es responsable de reparar el daño de cadena única a través de la vía del “*base excision repair*” (*BER*) (de su terminología en inglés). PARP-1 ejerce también su

función en una de las principales vías de reparación del ADN, la vía de la recombinación homóloga (HR: homologous recombination de su término en inglés). Cuando la enzima PARP es inhibida, el daño de cadena única del ADN, se convierte en un daño de cadena doble, daño que típicamente precisa de la vía de HR para poder ser reparado. En aquellas situaciones en las que existe un déficit en la vía del HR (HRD homologous recombination deficiency (HRD), de su terminología en inglés) debido bien a mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, o bien, otros genes implicados en la vía de HR, el daño de cadena doble se perpetua, se induce una inestabilidad genómica y se induce la muerte celular. Rucaparib es un inhibidor de las enzimas PARP-1, PARP-2, and PARP-3. A través de su acción inhibitoria de la acción enzimática de las enzimas PARP, rucaparib disminuye la formación de los complejos PARP-ADN, dando como resultado un daño en el ADN, apoptosis y muerte celular específicamente sobre aquellas células que exhiben un daño preexistente en la vía de HR. Otro de los mecanismos de acción postulados para rucaparib es que la inhibición de la enzima PARP, da lugar a un atrapamiento de PARP-1 en los puntos de daño del ADN impidiendo que se pueda continuar con el proceso de reparación y se produce la activación de mecanismo de reparación alternativos del ADN como el *non-homologous end joining (NHEJ)* (en su terminología en inglés), mecanismo propenso a errores que dan lugar a mutaciones o cambios cromosómicos que inducen como paso final la muerte celular.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

El 19 de Diciembre del 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. Esta aprobación 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. Un año y medio más tarde, el 29 de Mayo del 2018, la EMA basado en los estudios previamente mencionados, 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

En una indicación diferente, el 06 de Abril del 2018, la FDA aprobó la indicación del rucaparib (Rubraca→) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial (RP) o una respuesta completa(RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino.

El 24 de Enero del 2019, la EMA ha aprobado Rubraca→ como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2.

En todas las aprobaciones antes mencionadas, la dosis recomendada de Rucaparib es 600mg administrado vía oral, cada 12horas, correspondiendo a una dosis total del 1200 mg. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración

La dosis recomendada de Rubraca→ como tratamiento de mantenimiento en monoterapia es de 600 mg (2 capsulas de 300 mg) tomadas de forma oral, dos veces al día con una separación entre las tomas de aproximadamente 12 horas.

Las cápsulas de Rubraca→ deben ser tragadas de forma complete con o

sin comida. En caso de que un paciente olvide una dosis de Rubraca→, se recomienda la toma de la siguiente dosis a la hora que tenía establecida. En caso de que se produzcan vómitos tras la toma de Rubraca→, la paciente no debe volver a tomar la medicación y debe esperar aproximadamente 12 horas para la siguiente toma.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con Rubraca→ no más tarde de las 8 semanas después de haber finalizado su tratamiento con quimioterapia basada en platino. El tratamiento ha de mantenerse hasta progresión y/ toxicidad inaceptable.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

A las dosis recomendada, el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima(Tmax) del fármaco en la sangre después de su administración es 1.9 horas. La biodisponibilidad absoluta media del rucaparib fue del 36%, con un rango del 30% al 45%. Después de una comida rica en grasas, la Concentración max(Cmax) se incrementó en un 20% y el AUC 0-24h se incrementó en un 38%, y la Tmax se retrasó en 2,5 horas, en comparación con la dosificación en condiciones de ayuno.

4.2.4.2. Distribución

Rucaparib tiene un volumen de distribución of 113 L to 262 L tras la administración de una dosis única intravenosa de 12 mg a 40 mg rucaparib.

In vitro, la unión de Rucaparib a proteínas fue de un 70% a las

concentraciones terapéuticas. Rucaparib preferentemente se distribuye en las células rojas con un ratio de concentración sangre-plasma 1.83.

4.2.4.3. Metabolismo

De acuerdo con estudios in vitro, rucaparib es metabolizado principalmente por CYP2D6 y en menor medida por CYP1A2 y CYP3A4.

4.2.4.4. Eliminación

La vida media ($T_{1/2}$) de rucaparib fue de 17 a 19 horas tras la administración de una dosis única de 600 mg. Después de una administración de rucaparib 600 mg dos veces al día oral, el aclaramiento sistémico promedio estimado se encuentra en un rango de 15.3 a 79.2 L/hora. El aclaramiento sistémico promedio estimado se encuentra en un rango de 13.9 a 18.4 L/hora, tras la administración de una dosis única intravenosa de rucaparib de 12 mg a 40 mg.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

4.3.1.1 *ARIEL-3: Phase 3, Randomised, Double-Blind Study of Rucaparib vs Placebo Following Response to Platinum-Based Chemotherapy for Recurrent Ovarian Carcinoma*

Diseño del estudio y Objetivos

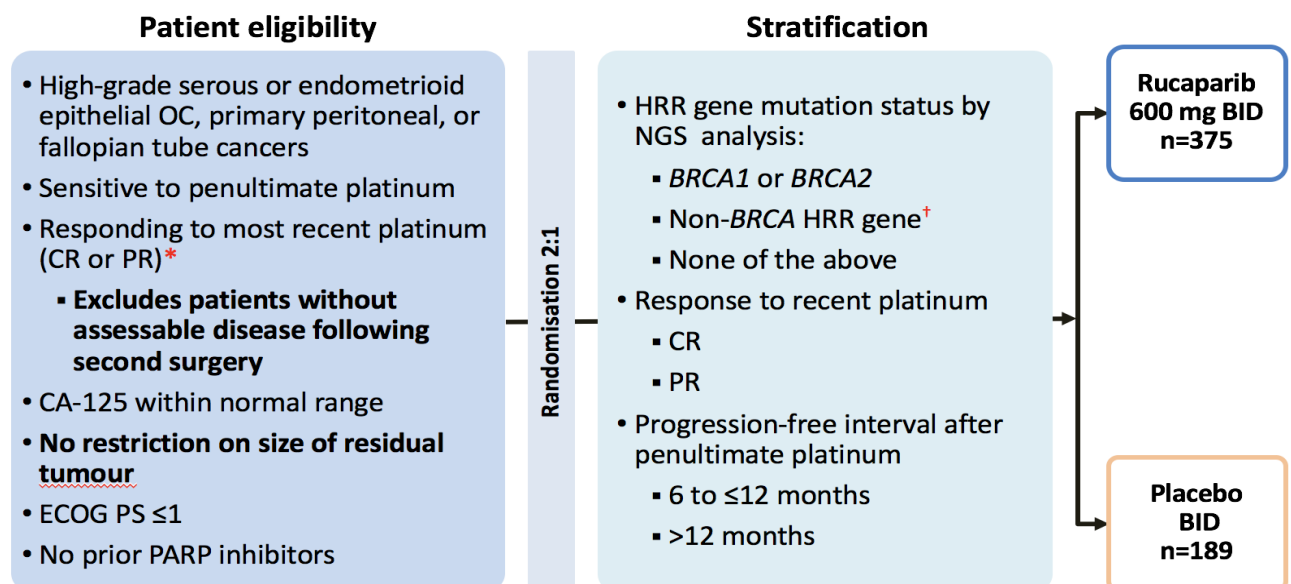
El ensayo clínico ARIEL-3 es un estudio doble ciego, aleatorizado 2:1 controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con un recaída platino sensible de carcinoma epitelial seroso u endometrioide del alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, que hubieran recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia basada en platino y que hubieran alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia con platino. Es importante destacar que en el estudio ARIEL-3 era mandatorio demostrar que las pacientes eran respondedoras al Platino de tal forma, que aquellas pacientes que hubiesen sido sometidas a cirugía de citoreduccion secundaria y no tuvieran enfermedad medible al iniciar el tratamiento con platino no eran elegibles para participar en el estudio.

El estudio fue diseñado para valorar de forma independiente la eficacia de rucaparib en 3 cohortes de pacientes: una cohorte que incluía exclusivamente pacientes con una mutación patogénica bien germinal o somática en los genes BRCA1/2 (BRCA mut); la segunda cohorte que incluía pacientes con HRD. Esta cohorte incluía a todas aquellas pacientes con mutación en los genes BRCA1/2 y aquellas pacientes sin mutación en dichos genes (BRCA wt) pero con un LOH high en el tumor. Finalmente, la tercera cohorte, que englobaba a todas las pacientes incluidas en el estudio. Las pacientes eran aleatorizadas (2:1) a recibir

rucaparib 600 mg o placebo dos veces al día de forma diaria en ciclos de 28 días. (Figura 1: Diseño del del estudio)

La aleatorización estaba estratificada acorde:

- Presencia de mutación en los genes implicados en la vía del HR(mutación en BRCA1/2, mutación en otros genes diferentes a BRCA o ausencia de mutaciones)
- Tiempo a la progresión desde la penúltima línea con platino (6 a <12 meses versus ≥12 meses)
- La mejor respuesta a la última línea de tratamiento con platino (respuesta completa versus response parcial).



*CR (defined by RECIST) or PR (defined by RECIST and/or a GCIG CA-125 response [CA-125 within normal range]) maintained until entry to ARIEL3 (≤8 weeks of last dose of chemotherapy).
[†]ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCI, FANCL, FANCM, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RPA1.

Figura 1: Diseño del estudio ARIEL-3

Las pacientes recibían el tratamiento asignado hasta progresión de la

enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento o pérdida para seguimiento, aquello que ocurriera en primer lugar. Después de la discontinuación del tratamiento, se continuaba recogiendo la información para supervivencia. Los criterios RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) v.1.1 eran los empleados como método de evaluación tumoral a través de Tomografía computerizada(TC) o Resonancia Magnética(RNM). Dichas exploraciones se realizaban cada 3 ciclos hasta progresión de la enfermedad.

El objetivo primario del estudio ARIEL-3 era comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) entre rucaparib y placebo en cada una de las cohortes de pacientes pre-especificadas . La SLP era determinada por el investigador acorde a criterios RECIST V1.1. Los objetivos secundarios era evaluar la SLP determinada por un comité independiente(BICR), la Supervivencia Global, la calidad de vida (PROs). Como análisis exploratorios el estudio incluía:

- Determinación de la SLP acorde al status de LOH en pacientes *BRCA*wt
- Determinación de la SLP en el subgrupo de pacientes con mutaciones en genes de la vía de HR diferentes a *BRCA*
- El porcentaje de respuestas objetivas en aquellas pacientes que hubieran sido incluidas con enfermedad medible

Remarcar que el objetivo primario inicial era la SLP determinada por investigador.

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:

Referencia. Coleman R L et al, *The Lancet*. 2017,Oct 28; Vol.390(10106), p1949-1961

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: Estudio Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1 controlado con placebo

Nº de pacientes: 564

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: Rucaparib vs Placebo

Duración del tratamiento: hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento o pérdida para seguimiento, aquello que ocurriera en primer lugar.

Objetivos:

- Objetivo principal:
 - supervivencia libre de progresión (SLP) entre rucaparib y placebo determinada por investigador.
- Objetivos secundarios
 - supervivencia libre de progresión (SLP) entre rucaparib y placebo determinada por comité independiente(BICR)
 - Supervivencia Global (SG),
 - Perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de eventos adversos, alteraciones de laboratorio y modificaciones de dosis.

Principales criterios de inclusión y de exclusión:

- Carcinoma seroso o endometrioide de alto grado
- Haber recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino
- Las pacientes debían tener una recaída platino sensible, es decir, la penúltima línea de tratamiento había sido basada en platino, y tras haber respondido a ella, presentan una recaída de la enfermedad al menos 6 meses más tarde del último ciclo de tratamiento.
- Las pacientes deben haber recibido al menos 4 ciclos de platino durante su última línea de tratamiento y deben:
 - Haber alcanzado una respuesta parcial o completa radiológica. No había límite en el tamaño de la enfermedad residual en el momento de la inclusión.
 - Tener un valor del marcador CA125 dentro de la normalidad(<35U/L)
 - ECOG:0-1
 - Adecuados parámetros de función orgánica
- Las pacientes no se consideraban elegibles si habían sido sometidas a cirugía de citoreducción secundaria y no tenían enfermedad medible en el momento de iniciar la última línea de platino

Análisis estadístico

El estudio ARIEL3 fue diseñado para incluir aproximadamente 540

pacientes, incluyendo entre 180 y 200 pacientes con mutaciones en los genes *BRCA 1*/ bien germinal o somática (no más de 150 pacientes con *BRCA mut*) y no más de 360 pacientes sin mutación. Los subgrupos fueron calculados para tener un 90% de poder para detectar diferencias estadísticamente significativas entre rucaparib y placebo con un test de una cola y una α de 0.025 teniendo presente las siguientes asunciones para la SLP determinada por investigador: *BRCA mut*: 12.0 meses en el grupo de rucaparib vs 6.0 meses en el grupo placebo; hazard ratio [HR] 0.5), HRD *BRCA mut*+ *BRCAwt*/ high-LOH carcinomas; 10.0 meses vs 6.0 meses; HR 0.6), y en el grupo por intención de tratar(toda la población incluida: 8.5 meses vs 6.0 meses; HR 0.7).

Los análisis de eficacia son presentados de forma separada en las tres cohortes establecidas: *BRCA mut* , HRD y la cohorte por intención de tratar. Se empleó un análisis secuencial de las cohortes, (de la terminología en inglés” ordered step- down multiple comparisons procedure). Se analizó en primer lugar la SLP en la cohorte de pacientes con *BRCA mut* carcinomas con un test estadístico de una cola y 0.025 de nivel de significancia. Si la diferencia era significativa, se continuaba con la cohorte de pacientes con HRD y a continuación con la cohorte del global de la población incluida.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

4.3.2.1 ARIEL-3

Un total de 564 pacientes fueron aleatorizadas en el estudio ARIEL-3. Acorde al análisis de NGS central realizado por la compañía *Foundation Medicine* y previo a la aleatorización, las pacientes fueron agrupadas en las cohortes pre establecidas para la realización del análisis de eficacia. Del total de las pacientes aleatorizadas, 196 constituían la cohorte de BRCA mut(130 BRCA mut germinal y 56 mut somática). La cohorte de HRD estaba integrada por 354 pacientes (158 wild-type/LOH high más las 196 BRCA mut)y finalmente el global de la población por intención a tratar(ITT)(**Figura 2**)

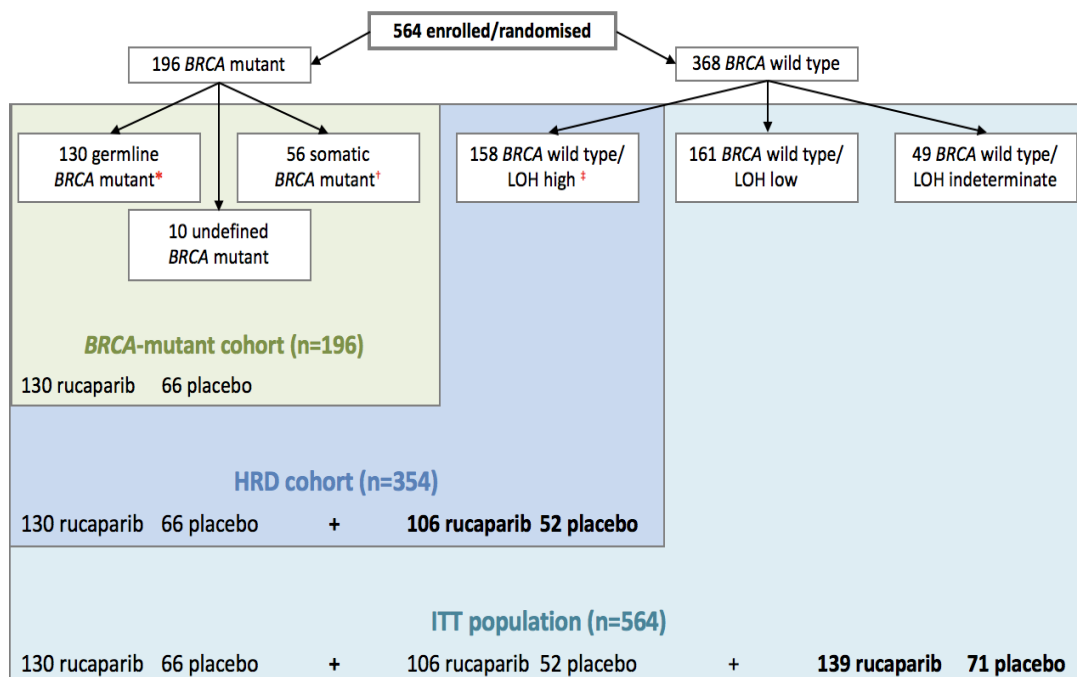


Figura 2: Distribución de las pacientes en las tres cohortes predefinidas

El objetivo principal del estudio , la SLP determinada por investigador , se evaluó de forma separada en las tres cohortes establecidas: *BRCA mut* , HRD y la cohorte por intención de tratar. Se empleó un análisis secuencial de las cohortes, (de la terminología en inglés” ordered step-down multiple comparisons procedure). Se analizó en primer lugar la SLP en la cohorte de pacientes con *BRCA mut* y si la diferencia era estadísticamente significativa, se continuaba con la cohorte de pacientes HRD y a continuación con la cohorte del global de la población.

Las pacientes incluidas en el estudio estaban bien balanceadas en relación a sus características clínico-demográficas entre el brazo de rucaparib y de placebo . La mediana de edad de las pacientes fue de 61 y 62 años para las que recibieron rucaparib y placebo respectivamente.

La mayoría de las pacientes (>80%) en ambos brazos, tenían un diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario, siendo en el 95% de los casos de histología seroso. Cuando se analiza el estatus de los genes BRCA 1/2 de la población del estudio, se constata que un 34% de las mujeres en ambos brazos eran portadoras de una mutación patogénica en los genes BRCA, siendo BRCA 1 mut en un 21.3% en el brazo de rucaparib y del 19.6% en el de Placebo. Como era de esperar la incidencia era menor para las mutaciones en el gen BRCA 2, un 13.3% y 15.3% de las mujeres eran portadoras en el brazo de rucaparib y placebo respectivamente. En cuanto si eran mutaciones germinales o somáticas, en el brazo de rucaparib el 21.9% y el 10.7% eran germinales y somáticas

respectivamente. En el grupo placebo se mantenía una proporcionalidad semejante: 25.4% germinales frente a un 8.5% somáticas.

En relación al número de líneas de platino previas recibidas antes de la inclusión en el estudio, cabe destacar que el 62.9% y el 66.7% en el brazo de rucaparib y de placebo respectivamente, habían recibido 2 líneas previas de platino y un 37% en el brazo de rucaparib y un 33.3% en el brazo placebo 3 o más líneas. Atendiendo al potencial impacto pronóstico del tiempo a la progresión desde la penúltima línea de platino, se clasificaron las pacientes en aquellas que presentaban un tiempo a la progresión de 6-12 meses o <12 meses en este sentido, aproximadamente el 60% de las pacientes en ambos brazos tenían un tiempo de progresión de más de 12 meses. Cuando se analizó el porcentaje de pacientes incluidas en RC y en RP a la última línea de platino, el 33% estaban en RC y el 66% en RP en ambos brazos. Este punto es importante, ya que uno de los análisis exploratorios del estudio era determinar el porcentaje de respuestas objetivas en aquellas pacientes que eran incluidas con enfermedad medible por criterios RECIST, observándose que un 37.6% en el brazo de rucaparib y un 34.9% en el brazo placebo presentaban enfermedad medible a criterio del investigador en el momento de la inclusión en el estudio, siendo enfermedad “bulky”, es decir de >2cm en el 19% y 15% en brazo de rucaparib y placebo respectivamente. (Tabla 2).

Tabla 2: Características Clínico-Patológicas de las pacientes

Characteristic	Rucaparib (n=375)	Placebo (n=189)
Age		
Median (range), years	61.0 (39.0–84.0)	62.0 (36.0–85.0)
Diagnosis, % (n)		
Epithelial ovarian cancer	83.2 (312)	84.1 (159)*
Fallopian tube cancer	8.5 (32)	5.3 (10)
Primary peritoneal cancer	8.3 (31)	10.1 (19)
Histology, % (n)		
Serous	95.2 (357)	94.7 (179)
Endometrioid	4.3 (16)	3.7 (7)
Mixed	0.3 (1)	1.6 (3)
Transitional	0.3 (1)	0 (0)
BRCA and LOH status, % (n)		
BRCA mutant	34.7 (130)	34.9 (66)
BRCA1	21.3 (80)	19.6 (37)
BRCA2	13.3 (50)	15.3 (29)
Germline	21.9 (82)	25.4 (48)
Somatic	10.7 (40)	8.5 (16)
Undefined†	2.1 (8)	1.1 (2)
BRCA wild type	65.3 (245)	65.1 (123)
LOH high	28.3 (106)	27.5 (52)
LOH low	28.5 (107)	28.6 (54)
LOH indeterminate†	8.5 (32)	9.0 (17)
ECOG PS		
0, % (n)	74.7 (280)	72.0 (136)
Number of prior chemotherapy regimens		
Median (range)	2 (2–6)	2 (2–6)
Number of platinum-based regimens		
Median (range)	2 (2–6)	2 (2–5)
2, % (n)	62.9 (236)	66.7 (126)
≥3, % (n)	37.1 (139)	33.3 (63)
Prior bevacizumab use		
Yes, % (n)	22.1 (83)	22.8 (43)
Time to progression with penultimate platinum		
Median (range), months	13.8 (5.8–120.0)	14.6 (6.0–238.5)
6 to ≤12 months, % (n)	40.3 (151)	40.2 (76)
>12 months, % (n)	59.7 (224)	59.8 (113)
Response to last platinum		
CR per RECIST, % (n)	33.6 (126)	33.9 (64)
Cycles of immediate prior chemotherapy, median (range)	6 (4–17)	6 (4–11)
PR per RECIST or serologic response per GCIG CA-125 criteria, % (n)	66.4 (249)	66.1 (125)
Cycles of immediate prior chemotherapy, median (range)	6 (3–15)	6 (3–15)
Measurable disease at baseline (per investigator)		
Yes, % (n)	37.6 (141)	34.9 (66)
Bulky disease (any lesion >2 cm) at baseline (per independent radiological review)		
Yes, % (n)	18.9 (71)	15.3 (29)

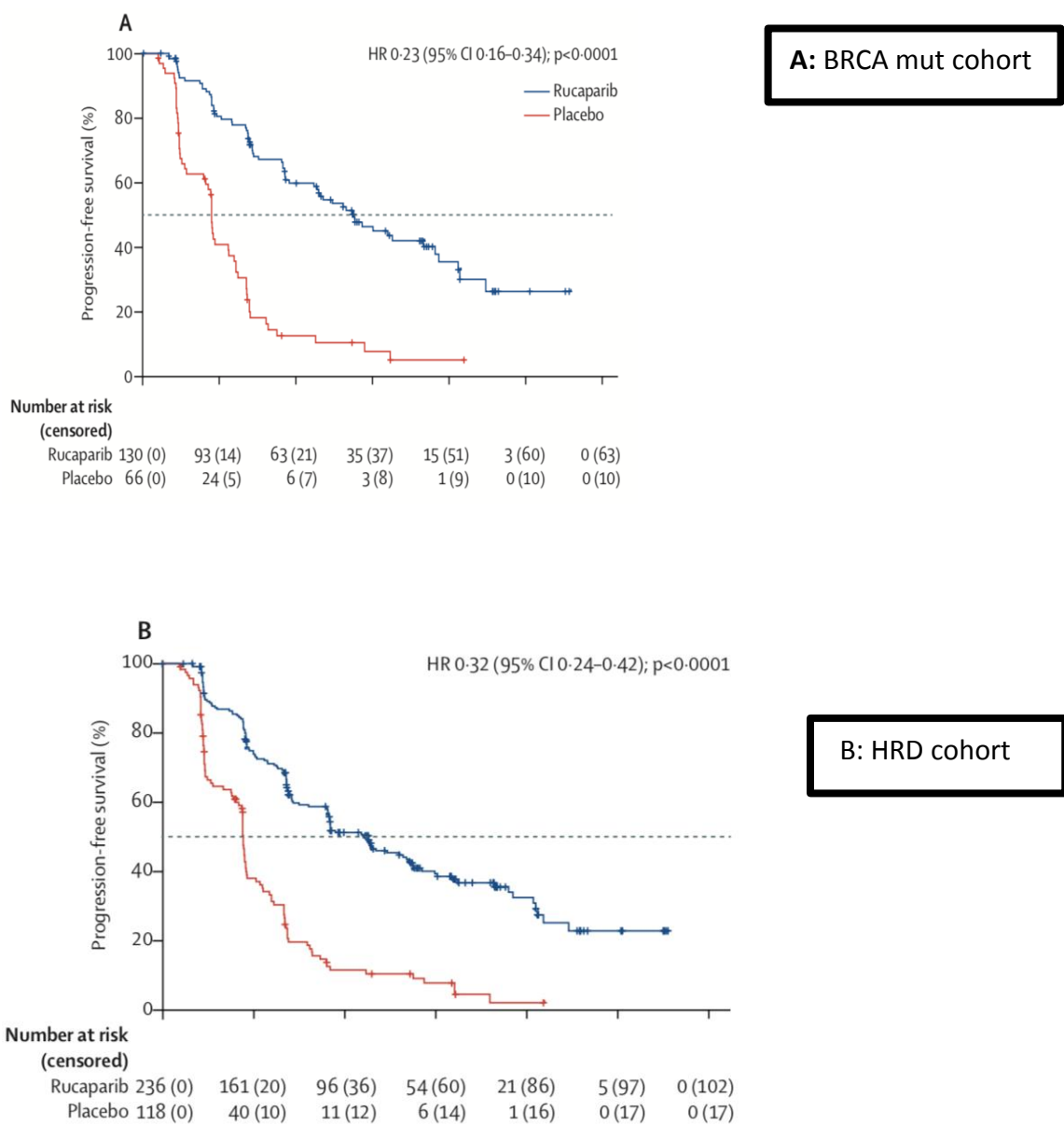
Cuando se analizan los datos de eficacia, el estudio ARIEL-3 alcanza su objetivo primario: El tratamiento de mantenimiento con rucaparib prolonga de forma estadísticamente significativa la SLP comparado con placebo en las 3 cohortes predefinidas de pacientes, tal y como se pone de manifiesto en la tabla 3 y en las curvas de Kaplan-Meier. (Tabla 3 ; Figuras A,B,C)

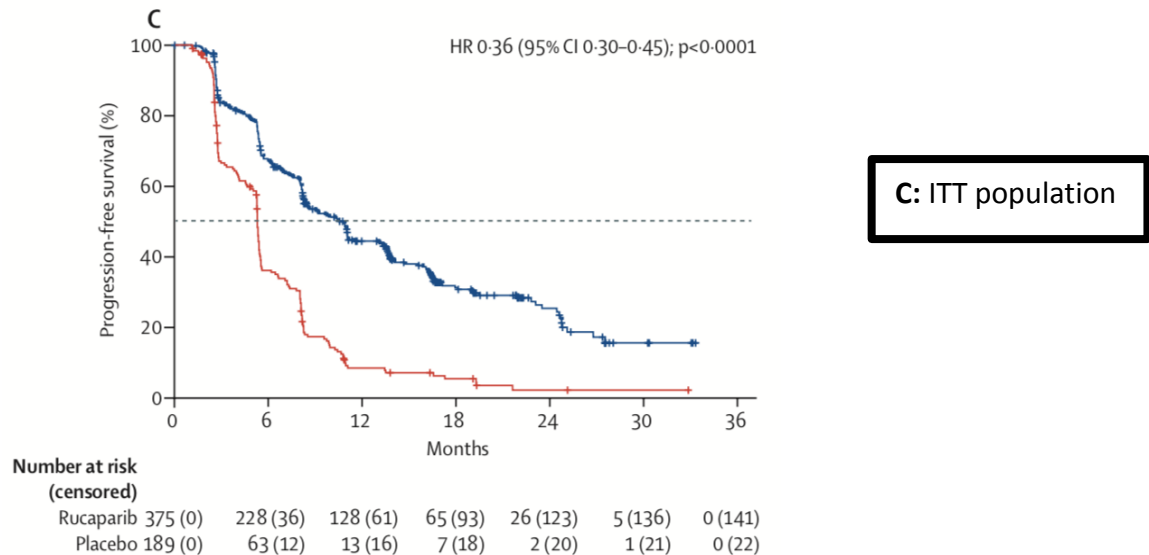
Tabla 3 : SLP basada en la valoración del investigador en las 3 cohortes determinadas para la valoración de la eficacia.

R:Rucaparib; P: Placebo; ITT: Intent to treat population

	BRCAmut		HRD		ITT	
	R N=130	P N=66	R N=236	P N=118	R N=375	P N=189
Median PFS months (95% CI)	16.6 (13.4-22.9)	5.4 (3.4-6.7)	13.6 (10.9-16.2)	5.4 (5.1-5.6)	10.8 (8.3-11.4)	5.4 (5.3-5.5)
HR (95% CI)	0.23 (0.16-0.34)		0.32 (0.24-0.42)		0.36 (0.30–0.45)	
p-value	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

Figuras A, B, C : Kaplan- -Meier Curves para SLP determinada Investigador





Es importante destacar que en el análisis pre-planificado de subgrupos el beneficio de rucaparib se mantiene estadísticamente significativo en todos los subgrupos independientemente de la existencia de enfermedad medible o bulky en el momento de la inclusión, de la respuesta a la última línea de platino, del status de LOH o de los genes BRCA 1/2 (Figura 3)

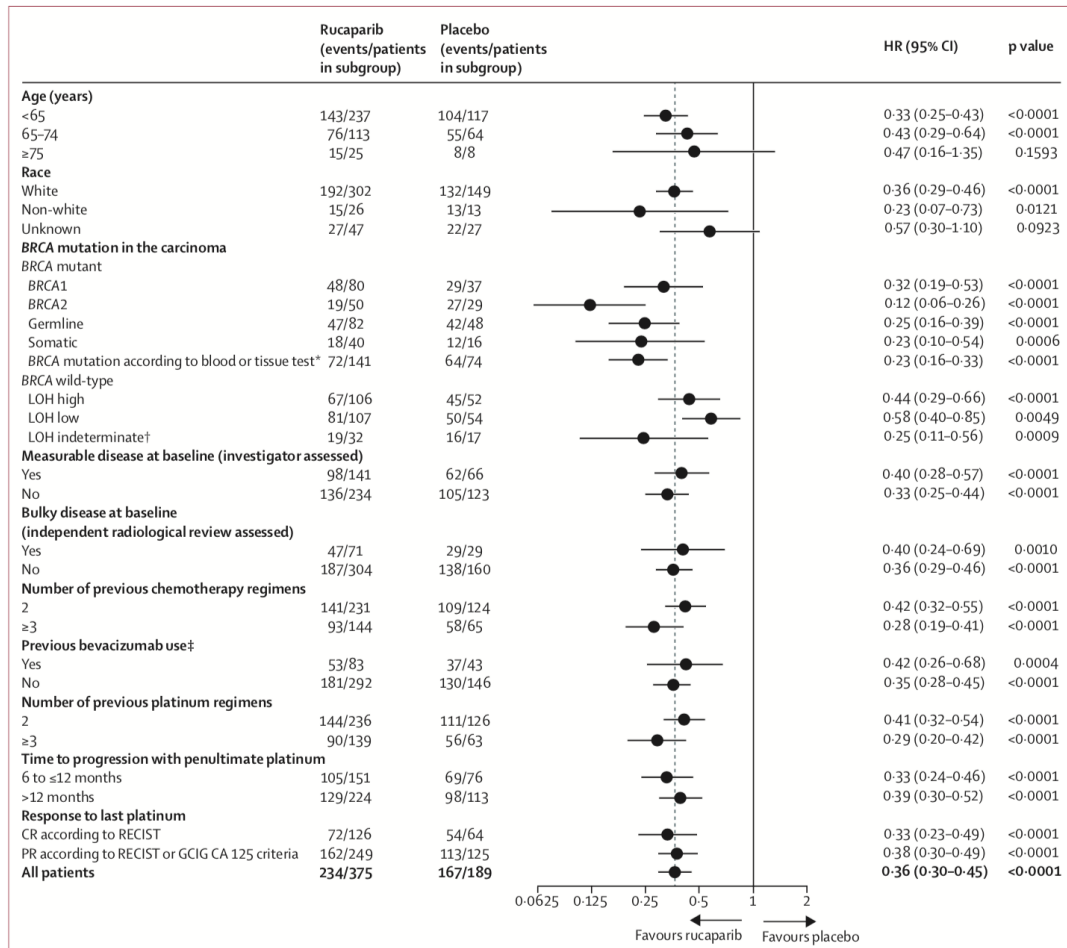
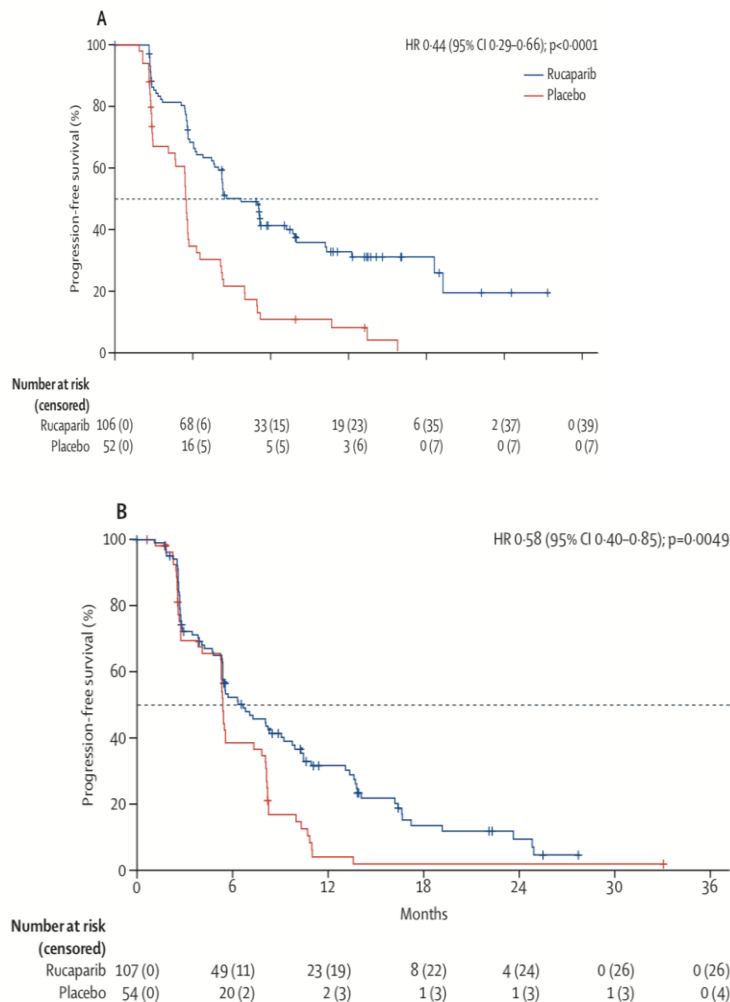


Figura 3: SLP en subgrupos

Dentro de los análisis exploratorios que tenía el estudio ARIEL-3, uno de ellos era determinar la eficacia de rucaparib comparado con placebo en el grupo de pacientes BRCA wt acorde al estatus de LOH. La adición de rucaparib como tratamiento de mantenimiento prolonga de forma estadísticamente significativa la SLP en ambos grupos aunque la magnitud del beneficio es mayor en el grupo de mujeres cuyos tumores son LOH high: Figuras A(LOH High) y B(LOH Low).



Siguiendo con los resultados de eficacia del estudio, sin duda uno de los análisis exploratorios más interesantes, es el que estudia el porcentaje de respuestas objetivas obtenidas durante el tratamiento. Como se ha mencionado previamente un 37% (n=207) de las pacientes presentaban, a criterio del investigador, enfermedad medible en el momento de la inclusión en el estudio. En el subgrupo de pacientes con enfermedad

medible y portadoras de BRCA mut, se observó que 15 (38% [95% IC 23–54]) de las 40 pacientes en el grupo de rucaparib y dos (9% [1–28]) de 23 en el grupo placebo, alcanzaron una respuesta por criterios RECIST. En las pacientes clasificadas dentro del grupo de HRD, el porcentaje de respuestas objetivas también fue superior en el brazo de rucaparib (23 [27% (18–38)] de 85 pacientes) que en el de placebo (3 [7% (1–20)] de 41). Una tendencia similar fue observada en el global de la población tratada (26 [18% (12–26)] of 141 en el grupo de rucaparib; cinco [8% (2–17)] de 66 en placebo). Interesante fue observar como en el brazo de rucaparib, siete pacientes con enfermedad medible alcanzaron una respuesta completa (18%) en la cohorte de BRCA mut, 10 (12%) en la cohorte de HRD y 10 (7%) en el global de las pacientes aleatorizadas. Únicamente se observó una respuesta completa (2%) en la cohorte global y en el brazo placebo. Estos resultados ponen de manifiesto que el rucaparib “ per se” es un fármaco activo , ya que no solo mantiene la respuesta alcanzada con el platino sino porque contribuye, incrementa a la respuesta antitumoral en aquellas pacientes que son incluidas con enfermedad medible. Hay que destacar que este hecho es no se puede determinar en el estudio NOVA con Niraparib ya que todas las pacientes incluidas debían tener enfermedad medible inferior a 2 cm.

El análisis de supervivencia global(SG) en el momento de la publicación del estudio ARIEL-3 no era aún posible ya que no habían producido el número de eventos necesarios. Este análisis está planificado realizarlo cuando se hayan documentado aproximadamente un 70% de

fallecimientos, lo que supone aproximadamente 395 de los eventos para supervivencia global

-El análisis de PROs tampoco estaba disponible en el momento de la publicación del estudio.

En conclusión, rucaparib alcanza su objetivo primario en las 3 cohortes determinadas para el análisis primario de eficacia. Por tanto, la indicación del tratamiento de mantenimiento con rucaparib en toda la población(basada exclusivamente en la respuesta previa al tratamiento con platino) independientemente del estatus de BRCA y de HRD parece ser apropiada. Ahora bien, la presencia de una mutación patogénica o sospechosa patogénica en los genes BRCA constituye la característica molecular más robusta determinante de la magnitud del potencial beneficio de rucaparib comparado con placebo en la población estudiada. El estatus de LOH en el grupo de pacientes sin mutación en BRCA, si bien también puede ser informativo de la magnitud del potencial beneficio de rucaparib , parece ser menos sensible que la presencia de mutación en BRCA como biomarcador predictivo.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

La eficacia de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se encuentran en respuesta parcial o completa tras el

tratamiento con platino por una recaída platino sensible, se ha puesto claramente de manifiesto a través del Estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo ,ARIEL-3. Este estudio muestra una prolongación estadísticamente y clínicamente significativa de la SLP en las 3 cohortes predefinidas para el análisis primario de eficacia. A pesar de no disponer aun de datos de Supervivencia global, el substancial incremento en la SLP representa un beneficio clínicamente significativo debido a la prolongación del tiempo libre de progresión y con ello a la prolongación del tiempo libre de tratamiento citotóxico.

A pesar de que el beneficio de rucaparib se observa en todos los subgrupos, independientemente del estatus de BRCA y de HRD, teniendo en cuenta el valor pronóstico de la presencia de mutación en BRCA en las pacientes con cáncer de ovario(independientemente de las implicaciones familiares, tema que no está dentro del objetivo de esta exposición) y que la mayor magnitud del potencial beneficio de rucaparib se observa en el grupo de pacientes portadoras de mutación patogénica en BRCA, se recomienda conocer el estatus de BRCA de las pacientes para poder informarlas de cuál es el beneficio esperado del tratamiento con rucaparib.

La implementación de rucaparib como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal, que han alcanzado una respuesta al tratamiento previo con platino, supondría un gran avance en el tratamiento global de estas pacientes, ya que están

afectas de una enfermedad no curable y el hecho de retrasar las subsecuentes progresiones y con ello, retrasar el inicio de las siguientes líneas de tratamiento, constituye un importante beneficio clínico. Es importante destacar que la indicación de rucaparib como tratamiento de mantenimiento se establece en un momento en el que ya existe la misma indicación para otros dos fármacos de similar clase, el olaparib (tabletas) y el niraparib. Ambos fármacos han sido aprobados como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, Trompa de Falopio o primario peritoneal con una recaída platino sensible, que hayan respondido al tratamiento previo con platino independientemente del estatus de BRCA. Es decir, estos tres fármacos (rucaparib, niraparib, olaparib) cubren una necesidad no satisfecha hasta su implementación dado que hasta la aprobación por la CE de los tres agentes en la indicación mencionada solo disponíamos de dos posibles tratamientos de mantenimiento:

1) La administración de un doblete de platino (bien con Gemcitabina o Paclitaxel) junto con el agente, Anti-VEGF, bevacizumab por una media de 6 ciclos, seguido de bevacizumab de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. Hay que destacar que este abordaje solo estaría indicado en aquellas pacientes que no hubieran recibido bevacizumab durante el tratamiento de primera línea, hecho que limita el número de pacientes que se pueden beneficiar, dado el amplio uso de bevacizumab en primera línea de tratamiento.

2) La segunda opción de tratamiento de mantenimiento (olaparib en

capsulas), estaba exclusivamente indicado en las pacientes con mutación germinal o somática en BRCA, que se encuentran en respuesta parcial o completa tras el tratamiento con platino. Si tenemos en cuenta que aproximadamente solo un 20% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario son portadoras de mutación patogénica en BRCA, con este abordaje dejaríamos a la gran mayoría de pacientes sin la opción de un tratamiento de mantenimiento.

Así las cosas, la llegada de rucaparib como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario resuelve junto a los otros fármacos de su clase, una necesidad no cubierta hasta la fecha.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han realizado meta-análisis ni revisiones sistemáticas sobre rucaparib hasta la fecha.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Rucaparib está recomendado con un nivel 2A como tratamiento de mantenimiento en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en recaída platino sensible y en respuesta al platino en las guías de las NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Versión 2.2018

Las guías de tratamiento de ESMO-ESGO están “in press” pero la recomendación de rucaparib como tratamiento de mantenimiento se

establece con un nivel de evidencia I (LoE I) y un grado de recomendación A(GoR A).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 6. Comparación con otros medicamentos similares					
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Presentación	Rucaparib	Niraparib	Olaparib Tabletas	Bevacizumab	
Posología	600mg/12h 2 capsulas de 300mg dos veces al día, vía oral e independientemente de la comida	300mg/día: 3 capsulas de 100mg una vez al día, vía oral e independientemente de la comida.	300mg/12h. Se administran vía oral 2 capsulas de 150mg cada 12 horas e independientemente de la comida.	15mg/kg administrado vía Intravenoso cada 21 días en combinación con carboplatino/ge mcitabina o carboplatino/ paclitaxel por un total de 6-10 ciclos de tratamiento seguido de bevacizumab de mantenimiento a 15mg/kg como agente único.	
Características diferenciales	Indicado como tratamiento de mantenimiento en	Indicado como tratamiento de mantenimiento en	Indicado como tratamiento de mantenimiento	El tratamiento con bevacizumab se incorpora al	

	las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, tras haber alcanzado respuesta parcial o completa a la quimioterapia con platino. La indicación se establece independientemente del status de BRCA u otro biomarcador.	las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, tras haber alcanzado respuesta parcial o completa a la quimioterapia con platino. La indicación se establece independientemente del status de BRCA u otro biomarcador.	en las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, tras haber alcanzado respuesta parcial o completa a la quimioterapia con platino. La indicación se establece independientemente del status de BRCA u otro biomarcador.	tratamiento de quimioterapia con platino en las pacientes con recaída platino sensible. Una vez que hayan alcanzado la máxima esperada, se suspende el tratamiento con quimioterapia y las pacientes continúan con bevacizumab de mantenimiento. Indicado exclusivamente en las pacientes que no hubieran recibido bevacizumab como parte del tratamiento de 1º línea.	
--	---	---	--	---	--

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

El 06 de abril del 2018, la FDA aprobó la indicación del rucaparib (RubracaTM) como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con una recaída platino sensible de su cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que habían alcanzado una respuesta parcial (RP) o una respuesta completa(RC) tras el tratamiento de quimioterapia basado en Platino. La dosis recomendada de rucaparib es 600mg administrado vía oral, dos veces el día, aproximadamente cada 12 horas y sin relación con la comida. El tratamiento está indicado hasta progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable.

El 24 de Enero del 2019 la CE ha aprobado (RubracaTM) como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con una recaída platino sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal con una RP o RC tras el tratamiento con platino, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador. De esta forma (RubracaTM) se une a la familia de inhibidores de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobados en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

4.6.2. ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico.

ESMO ha desarrollado una herramienta validada y reproducible que permite evaluar la magnitud del beneficio clínico de las nuevas intervenciones terapéuticas frente al cáncer, es la llamada *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. El propósito de ESMO es aplicar esta escala de forma prospectiva a cada nuevo fármaco o agente anti-neoplásico aprobado por la Agencia Europea del Medicamento(EMA). Los fármacos o intervenciones que obtengan las mayores clasificaciones serán enfatizados a través de las guías de ESMO con el objetivo de que su aprobación sea rápidamente apoyada por las autoridades sanitarias en toda la Comunidad Europea. *The ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1 (ESMO-MCBS v1.0)* , ha sido desarrollado solo para tumores sólidos y la herramientas es presentada en dos formularios. El formulario 1 utilizado exclusivamente para evaluar tratamientos adyuvantes con potencial curativo y el formulario 2 (a, b o c) usado para evaluar tratamientos no curativos. En este sentido y en relación al estudio y fármaco que nos ocupa, Rucaparib y el estudio ARIEL-3, le aplica el Formulario 2b: Esta versión es usada para tratamientos que tienen como objetivo principal la SLP y es separada en dos:

- Si la SLP con el tratamiento estándar es < 6 meses
- Si la SLP con el tratamiento estándar es ≥ 6 meses

En el caso del rucaparib , la valoración preliminar de la magnitud del beneficio clínico sería de grado 3 atendiendo a la clasificación de la ESMO dado que:

La SLP con el tratamiento estándar es < 6 meses y el fármaco a estudio a demostrado un HR "0.65 y una mejora de ≥ 1.5 meses

La valoración preliminar máxima es de 3. Este valor puede ser modificado al alza o a la baja atendiendo a los resultados de la supervivencia global y de la calidad de vida , datos de los cuales aún no disponemos para el estudio ARIEL-3.

4.6.3 Categorización

En la actualidad el rucaparib (RubracaTM) esta aprobado por la EMA como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con cáncer seroso papilar 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 a la penúltima línea de platino, es decir, que hayan transcurrido al menos 6 meses desde el último ciclo de platino y el diagnóstico de la recidiva
- Pacientes que hayan alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia basada en platino,

independientemente del tamaño de enfermedad residual tras la finalización del tratamiento con platino.

4.6.4. Innovación

El rucaparib (RubracaTM) representa el tercer inhibidor de PARP que ha obtenido en la Comunidad Europea la aprobación como tratamiento de mantenimiento para todas las pacientes con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal independientemente del estatus de BRCA u otro biomarcador. Su mecanismo de acción y eficacia cubre una necesidad importante en cáncer de ovario en recaída que es, prolongar de forma clínicamente significativa la SLP de las pacientes.

4.6.5. Presencia o no de biomarcador asociado

La indicación de rucaparib es para todas las pacientes con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario en recaída en platino sensible y en respuesta al tratamiento previo con platino, independientemente del estatus de BRCA y de HRD. Ahora bien, dada la mayor magnitud del beneficio en las pacientes portadoras de mutación patogénica en BRCA y las implicaciones pronósticas de la presencia de la misma, se recomienda continuar testando para BRCA a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

4.6.6. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

El impacto de rucaparib desde un punto de vista médico es altamente relevante. Cuando se produce una recaída de un cáncer de ovario la curación ya no es posible y en las pacientes entran en una sucesión de recaídas y líneas de quimioterapias, con los efectos adversos que ello conlleva. La mayoría de las pacientes, en cada una de las líneas de quimioterapia, reciben una media de 6 ciclos de tratamiento, número con el cual se alcanza en la mayoría de los casos, la respuesta objetiva máxima esperada. Tras dichos ciclos, se suspende el tratamiento y la paciente entra en programa de revisiones periódicas. El objetivo de dichos tratamientos es el control de la enfermedad, prolongando la SLP y la supervivencia. Importante destacar que con las sucesivas progresiones de la enfermedad, los tiempos libres de recaída y por tanto libres de tratamiento son menores con lo cual, las pacientes permanecen también menos tiempo libres de tratamientos citotóxicos y de efectos adversos.

De tal forma, que el rucaparib como terapia de mantenimiento que consigue prolongar de manera sustancial la supervivencia libre de enfermedad, supondrá un cambio relevante en la evolución y pronóstico de las enfermas con recaída platino sensible de un cáncer de ovario.

El 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario van a presentar una recidiva de la enfermedad y el 65% de ellas van a ser platino

sensible. Las pacientes que obtengan una respuesta objetiva al tratamiento de platino se pondrán beneficiar del tratamiento de rucaparib , y eso supone un 50%-60% de las pacientes con recaída platino sensible.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Si tenemos presente que la administración de rucaparib como tratamiento de mantenimiento, reduce el riesgo de recurrencia en un 77% en aquellas pacientes con mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 y un 64% en el global de las pacientes tratadas, aquellas pacientes que no lo reciban, se verán privadas de un beneficio clínico significativo, enfrentándose a periodos libres de enfermedad menos prolongados, que aquellas pacientes de las mismas características tratadas con rucaparib.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

A la hora de analizar los efectos adversos del rucaparib hay que tener presente en primer lugar la mediana de duración del tratamiento, que fue de 8.3 meses (3.4–16.1) comparado con los 5.5 meses (2.8–8. 3)del grupo placebo.

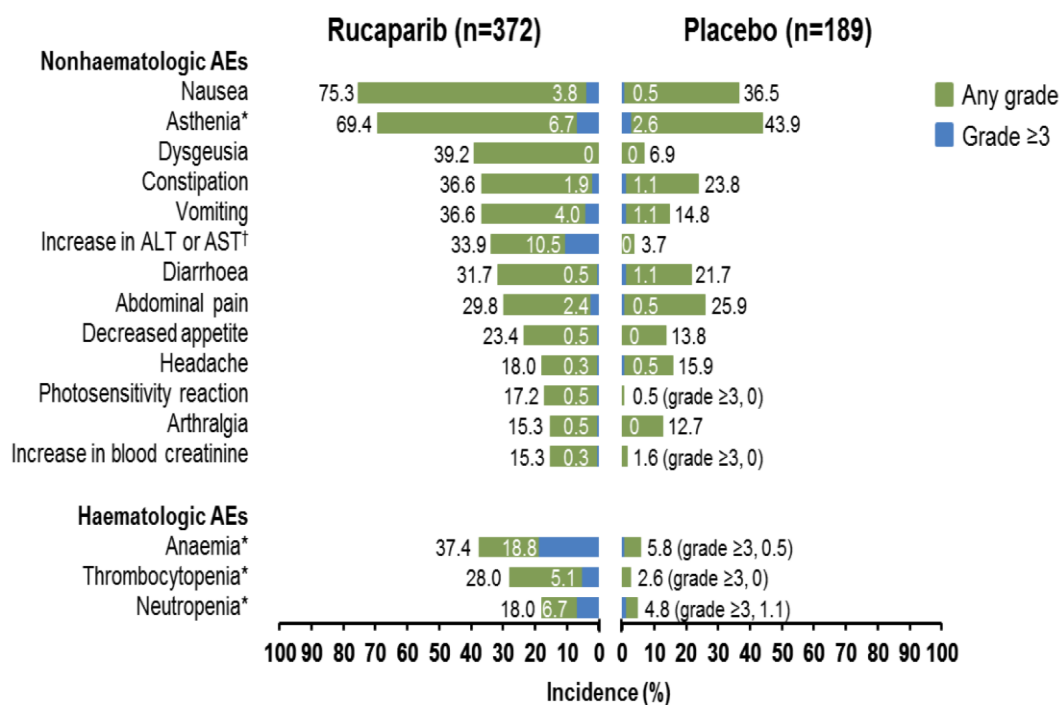
Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (

descritos en al menos el 35% de los pacientes en cada brazo) fueron náusea, astenia o fatiga, disgeusia, anemia, estreñimiento y vómitos. Cuando nos centramos en aquellos efectos adversos relacionados con el tratamiento de Grado ≥ 3 , se describieron en 209 (56%) pacientes en el grupo de rucaparib y 28 (15%) en el grupo placebo. El efectos adverso más frecuente fue la anemia y el incremento en los valores de las enzimas hepáticas ALT y/o AST. Hay que destacar que la disminución de los valores de hemoglobina ocurre generalmente durante los primeros ciclos y en relación a la elevación de la AST/ALT, es una elevación transitoria, autolimitada y no asociada con ningún otro parámetro que pudiera indicar toxicidad hepática.(**Tabla 7**)

Efectos adversos de especial interés relacionados con el tratamiento con inhibidores del PARP son el Síndrome Mielodisplásico y la Leucemia Mieloide Aguda(LMA). En el grupo del rucaparib se produjeron en 3 pacientes (1.9%) (dos [1%] tenían una mutación germinal en *BRCA*. De las tres pacientes afectas una (<1%) paciente falleció de un syndrome mielodisplásico y otra (<1%) de LMA. No se produjo ningún caso en el grupo placebo.

Como resultado de los efectos adversos , el tratamiento del estudio tuvo que ser interrumpido en 237 (64%) de los pacientes del grupo de rucaparib y en 19 (10%) pacientes del grupo placebo. Cabe destacar que dichos efectos adversos también condujeron a la reducción de dosis en 203 (55%) pacientes en el brazo de rucaparib y de 8 (4%) en el brazo

placebo. Globalmente, el porcentaje de discontinuación del tratamiento en el grupo de rucaparib debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento fue del 13.4%(50 pacientes) comparados con el 2% tres pacientes en el grupo placebo



4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 Referencia: Coleman R L et al, <i>The Lancet</i> , Vol.390, Nº10106, p1949-1961 : Ledermann J et al. <i>N Engl J Med</i> . 2012;366:1382–1392;. Mirza MR et al. <i>N Engl J Med</i> . 2016;375:2154–2164; Pujade-Lauraine E et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2017				
Toxicidad grado 3-4	Rucaparib	Niraparib N (%)	Olaparib Capsulas (SOLO-2) Protocolo 19) N (%)	Olaparib Tabletas(
HEMATOLÓGICA				
-Anemia	67(18.8%)	93(25%)	7(5%)	36(18%)
- Neutropenia	25(6.75%)	72(21%)	5(4%)	8(4%)
- Trombopenia	19(5.15%)	124(34%)	1paciente	2(1%)

Tabla 4.1: Porcentaje de discontinuaciones y reducción de dosis debido a efectos adversos.

	Olaparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
SAE	18% (35)	8% (8)	30% (110)	15% (27)	21% (78)	11% (20)
AE Leading to dose interruptions	25% (88)	18% (18)	69% (253)	5% (9)	64% (237)	10% (19)
AE leading to dose reduction	25% (49)	3% (3)	65% (244)	15% (26)	55% (203)	8% (4)
AE leading to treatment discontinuation	11% (21)	2% (2)	15% (54)	2% (4)	13% (50)	3% (2)

N= ()

SAE, serious adverse event; AE, adverse event

Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-1284. Mirza MR, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-2164. Coleman RL, et al. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-1961.

4.7.3. Poblaciones especiales

- **Embarazo:**

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción rucaparib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas, sin embargo, no hay datos acerca del uso de rucaparib en mujeres embarazadas.

- **Población geriátrica:** No se recomienda el ajuste de dosis para pacientes de edad ≥ 65 años, aunque es cierto que no se puede excluir una mayor sensibilidad a ciertos efectos adversos en dicha población. Los datos disponibles hasta la fecha para pacientes de 75 años o mayores son limitados.

- **Insuficiencia Hepática:** No se han realizado estudios específicos de rucaparib en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles hasta la fecha provienen de un análisis poblacional de farmacocinética que estudiaba el impacto del daño de la función hepática en el aclaramiento de rucaparib a 600mg/12h. No se observaron diferencias relevantes entre las 34 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad [ULN] y AST $>$ ULN o bilirrubina total > 1.0 a 1.5 veces ULN y cualquier valor de AST) y 337 pacientes con función hepática normal. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

- **Insuficiencia Renal:** No se han realizado estudios específicos de

rucaparib en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles hasta la fecha provienen de un análisis poblacional de farmacocinética que estudiaba el impacto del daño de la función renal en el aclaramiento de rucaparib a 600mg/12h. Pacientes con una insuficiencia renal leve (CLcr: 60 -89 mL/min) o moderada (CLcr :30 -59 mL/min) mostraron un incremento aproximado del 15% a 33% del área bajo la curva respectivamente. No hay datos de la farmacocinética del rucaparib en pacientes con CLcr <30 mL/min o pacientes en diálisis.

5. CONCLUSIONES

El cáncer epitelial de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres y representa el 5% de todas las muertes por cáncer.

Aunque el 80% de las pacientes van a responder al tratamiento inicial basado en cirugía de citorreducción seguida de quimioterapia con platino y taxanos , también la gran mayoría de ellas van a presentar una recaída o recurrencia de la enfermedad. En aproximadamente el 65% de las pacientes esta recaída va a ser una recaída platino sensibles(< 6 meses desde la última dosis de platino) y se las considera ,de forma general ,candidatas a recibir un nuevo tratamiento basado en platino. A pesar de que el 50% de ellas volverán a responder al platino, las subsecuentes recaídas son inevitables, de tal forma que las pacientes sufren múltiples recurrencias, acortándose de forma progresiva los tiempos entre ellas y acaban recibiendo múltiples líneas de tratamiento

(incluyendo regímenes basados en platino) durante el curso de su enfermedad. Teniendo esto presente, la posibilidad de disponer de un tratamiento de mantenimiento capaz de prolongar la supervivencia libre de progresión constituye un hito en la evolución terapéutica de estas pacientes. Este cambio a día de hoy viene reforzado por la incorporación de rucaparib (Rubraca→) a nuestro armamentarium terapéutico. La administración de (Rubraca→) a las pacientes con una recaída platino sensible que han alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de platino, prolonga de forma estadística y clínicamente significativa la SLP. Rucaparib reduce el riesgo de progresión o muerte en un 77% en las pacientes portadoras de una mutación patogénica y en un 64% en el global de la población comparado con las pacientes que no reciben dicho tratamiento. De esta forma Rubraca→ se convierte en el tercer inhibidor de las enzimas poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 aprobado en Europa para todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal, independientemente de la presencia o no de mutación patogénica en los genes BRCA 1/2 u otro biomarcador.

6. RECOMENDACIONES FINALES

En base los resultados del estudio ARIEL-3 detallados de forma extensa en este documento, rucaparib (Rubraca→) debería ser aprobado como tratamiento de mantenimiento 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 a la penúltima línea de platino, es decir, que hayan transcurrido al menos 6 meses desde el último ciclo de platino y el diagnóstico de la recidiva
- Pacientes que hayan alcanzado una respuesta parcial o completa a la última línea de quimioterapia basada en platino independientemente del volumen de enfermedad residual tras la finalización del tratamiento con platino.

7. BIBLIOGRAFÍA

Coleman R L et al, Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.*The Lancet*, Vol.390, Nº10106, p1949-1961

Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.

Eric Pujade-Lauraine, Jonathan Ledermann, Frederic Selle 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 Sep;18(9):1274-1284.

Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff 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;30:2039-2045

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ 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 Jun;18(6):779-791

Shahneen K Sandhu, William R Schelman, George Wilding et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 882–92

M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt, et al Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.

A.M. Oza, U.A. Matulonis, S. Malander .Quality of Life in Patients with Recurrent Ovarian Cancer (OC) Treated with Niraparib: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Abstract 3057. *ESMO*; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain

Wang J et al. The Exposure-Response Relationship of Niraparib in Patients with gBRCAmut and Non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *ESMO*; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain.

Michel Fabbro , Kathleen Moore, Anne Dorum et al. Safety and Efficacy of Niraparib in Elderly Patients (Pts) with Recurrent Ovarian Cancer (OC).*ESMO*; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain.

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.

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 Speaker en reuniones organizadas por las compañías: Clovis, TESARO, ASTRA-ZENEA y ROCHE.

El autor también declara haber recibido soporte para asistencia a Congresos de: Clovis, TESARO, ASTRA-ZENEA y ROCHE.