

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-290/V1/04072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rucaparib (Rubraca®) en tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 04 de julio de 2024

Índice

| | |
|---------------------------|----|
| Introducción..... | 1 |
| Rucaparib (Rubraca®)..... | 3 |
| Farmacología..... | 5 |
| Eficacia..... | 5 |
| Seguridad..... | 8 |
| Discusión..... | 9 |
| Conclusión..... | 12 |
| Grupo de expertos..... | 14 |
| Anexo..... | 15 |
| Referencias..... | 21 |

Introducción

El cáncer de ovario es la primera causa de muerte por neoplasia maligna ginecológica en Europa. Supone la quinta causa de muerte por cáncer en los países desarrollados (1). Se estima que, en España, en el año 2023 el número de nuevos casos fue de 3.584 (2).

Adicionalmente, dado que la sintomatología es muchas veces similar a otros procesos benignos, y que no existen métodos de diagnóstico precoz eficaces, es uno de los tumores con mayor retraso diagnóstico. En la actualidad no existe ningún programa de cribado de salud pública para la detección precoz del cáncer de ovario. Por todo ello, alrededor del 80% de las pacientes son diagnosticadas con enfermedad avanzada (localmente avanzada o metastásica), lo que justifica la elevada mortalidad que presenta este cáncer (3). Las tasas actuales de supervivencia a 5 años son del 30-50%, y el 15% de las mujeres con cáncer de ovario mueren en los 2 meses siguientes al diagnóstico (4).

Entre los factores más importantes que afectan a la aparición del cáncer de ovario se encuentran los genéticos, como los antecedentes familiares y las mutaciones de los genes BRCA 1 y 2 (breast cancer 1 y 2). La frecuencia poblacional



estimada de mutaciones en estos genes es de 1/800-1/1000 por gen (3). Portar una mutación en estos genes supone un riesgo de desarrollar el cáncer de ovario a los 70 años del 59% para el BRCA1 y del 14,5% para el BRCA2 (5).

El cáncer de ovario afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas, siendo el rango de edad entre 50 y 70 años el de mayor incidencia. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 63 años. En contraste, las portadoras de mutación germinal en los genes BRCA1 y 2 frecuentemente presentan la enfermedad en la década de los 50 (6).

Existen diversos tipos histológicos, siendo la variante epitelial la más frecuente con hasta el 90% de los casos. Esta variante se clasifica según la World Health Organization (WHO) en los siguientes subtipos: serosa, mucinosa, endometriode, células claras, células transicionales y de células estromales. El más frecuente y agresivo es el cistoadenoma seroso de alto grado (60-70%), seguido por el endometriode, mucinoso, de células claras y seroso de bajo grado. Estos tumores comparten similares características y comportamientos con los tumores epiteliales de trompa de Falopio y peritoneal primario, por lo que su tratamiento es equivalente. En cuanto al grado tumoral, se distinguen tres según las características tumorales, número de mitosis y la atipia nuclear.

El pronóstico del cáncer epitelial depende de numerosos factores: edad, estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), estado funcional, volumen residual tras la cirugía y presencia de mutación en los genes BRCA1/2. Además, el 18% de los casos se producen por una susceptibilidad hereditaria (7), siendo la principal mutación implicada la de los genes BRCA1 y BRCA2. Estos genes se relacionan con un riesgo acumulado de cáncer a los 80 años del 40% para el BRCA1 y del 20% en el caso del BRCA2. Sin embargo, su presencia supone un factor predictivo de respuesta a iPARP, lo que ha supuesto una mejora en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (8).

El tratamiento del cáncer de ovario en estadio avanzado consiste en la cirugía citorreductora como primera opción, seguida de quimioterapia con platino (carboplatino o cisplatino) y un taxano (8)(9). El volumen tumoral residual tras la cirugía ha demostrado que tiene un impacto sobre la SLP y la SG, estableciendo las guías un objetivo de citorreducción completa de toda la enfermedad macroscópica visible (10). En aquellos casos en los que la cirugía no permite una resección completa, el tratamiento de elección es quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía de intervalo y quimioterapia adyuvante (9).

La quimioterapia de primera línea en el cáncer de ovario avanzado se administra hasta un máximo de 6 ciclos, en relación con la potencial toxicidad acumulativa neurológica, renal y hematológica, así como la ausencia de mejora en la evolución clínica. Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con estadios FIGO IIIB, IIIC y IV con independencia de las alteraciones genéticas. Esta indicación incluye el uso posterior (tras los ciclos de quimioterapia) de bevacizumab monoterapia como tratamiento de mantenimiento, administrado cada 3 semanas (11).

Pese a este abordaje integral y la alta sensibilidad del cáncer de ovario a la quimioterapia con platino y taxanos (70-80%), la mediana de SLP de los pacientes es de 16-18 meses desde el inicio del tratamiento con platino, con elevadas tasas de recaída (62%), que alcanzan el 85% en pacientes con enfermedad avanzada. (12). En este contexto, el pronóstico de la enfermedad se define por la sensibilidad al platino, en función del tiempo entre la finalización del tratamiento y la recurrencia (13).

Generalmente, cuando se produce recurrencia durante el tratamiento con platino o en las 4 semanas posteriores, se denomina enfermedad platino refractaria. Enfermedad platino resistente si progresa antes de 6 meses desde la terapia y enfermedad platino sensible si se produce tras 6 meses de la misma. Para el tratamiento de la recaída en las pacientes sensibles se administra de nuevo un esquema de quimioterapia basado en platino que, si se alcanza la respuesta completa o la respuesta parcial, se sigue con un tratamiento de mantenimiento. En comparación con las pacientes sensibles al platino, las opciones de tratamiento en las resistentes o refractarias son más limitadas y la

probabilidad de respuesta es menor. Actualmente se tienen en cuenta otros factores como la toxicidad residual, las comorbilidades y preferencias de la paciente.

A pesar de una cirugía inicial óptima y la administración de quimioterapia de primera línea con paclitaxel-carboplatino, alrededor del 70% de las pacientes recaerán en los primeros 3 años (15), justificando el interés en optimizar el abordaje del tratamiento.

Por otro lado, existen fármacos inhibidores de las enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Los inhibidores de PARP (PARPi) representan un nuevo enfoque terapéutico aprovechando los mecanismos defectuosos de reparación del ADN (14). Este concepto es especialmente pertinente en el contexto del cáncer de ovario con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, dado que las pacientes tienen comprometidos los mecanismos de reparación del ADN por recombinación homóloga, lo que las hace muy susceptibles a los efectos de la inhibición de PARP. Estos fármacos, que aprovechan los mecanismos defectuosos de reparación del ADN causados por las mutaciones BRCA, han revolucionado el tratamiento del cáncer de ovario.

Olaparib, niraparib o rucaparib están aprobados para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial recidivante sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario que responden (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino.

Olaparib fue el primer PARPi aprobado como monoterapia de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario avanzado BRCA positivo gracias a los resultados del ensayo clínico de fase III SOLO1 (16). Por su parte, olaparib también está aprobado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. Posteriormente se aprobó el uso de niraparib gracias a los resultados del ensayo de fase III PRIMA para tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado independientemente de la mutación BRCA y del estatus de HRD (17). Por su parte rucaparib, ha obtenido recientemente gracias al ensayo fase III ATHENA-MONO la indicación de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado, con independencia del BRCA (18), objeto de este IPT. Los tres estudios incluyeron pacientes con cáncer epitelial seroso o endometrioides de alto grado en estadio III-IV, cáncer peritoneal primario y/o cáncer de trompas de Falopio con respuesta clínica completa (RC) o parcial (RP) tras la quimioterapia con platino.

Rucaparib (Rubraca®)

Rubraca, cuyo principio activo es el rucaparib, es un fármaco inhibidor de las enzimas PARP.

Un estudio inicial de fase II (NCT00664781), el estudio en tres partes de fase I/II Estudio 10 (19) y el estudio en dos partes de fase II ARIEL2 evaluaron el tratamiento con rucaparib en el cáncer de ovario. La aprobación condicional del tratamiento con rucaparib para pacientes con cáncer de ovario recidivante y un BRCA mutado que habían recibido dos o más quimioterapias previas se basó en un análisis integrado de los datos del Estudio 10 Parte 2A (n = 42) y ARIEL2 Partes 1 y 2 (n = 64) (20).

Dicha indicación se vio retirada en base a los datos preliminares del estudio ARIEL4, que comparaba rucaparib con respecto a quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado que hubieran recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no fueran candidatas a recibir más quimioterapia. En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 25,0 meses, la mediana de SLP fue de 7,4 meses (IC 95%: 7,3-9,1) en el grupo de rucaparib frente a 5,7 meses (IC 95%: 5,5-7,3) en el grupo de quimioterapia (HR: 0,64; IC 95%: 0,49-0,84; p=0,0010). En el análisis final de la SG, se observó un posible detrimento de la SG con rucaparib frente a la



quimioterapia (mediana de SG 19,4 frente a 25,4 meses; HR 1,31; IC 95% 1,00-1,73; P = 0,0507), impulsado por los resultados en el subgrupo de pacientes con resistencia al platino. Es importante señalar que un número inusualmente elevado de pacientes del grupo de rucaparib no recibió ningún tratamiento posterior tras progresar con rucaparib en comparación con las que recibieron quimioterapia (22).

De acuerdo con estos datos, las pacientes tratadas con quimioterapia obtenían mejores resultados en términos de supervivencia global que las tratadas con rucaparib, lo que llevó al inicio de un procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo de este medicamento autorizado por procedimiento centralizado. De acuerdo con estos resultados, el CHMP considera que no se ha podido confirmar que el beneficio/riesgo de rucaparib continúe siendo positivo en la indicación de tratamiento como monoterapia para pacientes 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 basada en platino. Por tanto, en el contexto de una aprobación condicional, el CHMP ha recomendado la retirada de esta indicación terapéutica para Rubraca.

Rucaparib fue autorizado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino. Esta autorización se basó en el ensayo de fase III ARIEL3 que evaluó rucaparib como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino. El estudio incluyó a pacientes con mutaciones BRCA, así como a aquellas con alto LOH (pérdida de heterocigosidad) genómico, lo que representa una población de pacientes más amplia. En el subgrupo con mutaciones BRCA, la mediana de la SLP en el grupo de rucaparib fue de 16,6 meses, frente a 5,4 meses en el grupo placebo (HR: 0,23 [IC 95%: 0,16-0,34]; p<0,0001). Es importante destacar que las pacientes con alto LOH pero sin mutación BRCA también experimentaron un beneficio significativo de rucaparib, con una mediana de SLP de 13,6 meses en comparación con 5,4 meses en el grupo placebo (HR: 0,44 [IC 95%: 0,29-0,66]; p<0,0001) (21).

Más recientemente, el 12 de octubre de 2023 el CHMP de la EMA adoptó un dictamen positivo para autorizar la indicación como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento.

Rucaparib se presenta como comprimidos de 200 mg, 250 mg y 300 mg para administración oral. La dosis recomendada para las indicaciones aprobadas es de 600 mg dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 1.200 mg. Las pacientes deben iniciar el tratamiento de mantenimiento con Rubraca dentro de un plazo de 8 semanas de haber completado su dosis final del régimen con platino. Para la indicación referida, se recomienda que el tratamiento con rucaparib se continúe hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o la finalización de un tratamiento de 2 años de duración (23).

Las reacciones adversas pueden controlarse interrumpiendo y/o reduciendo la dosis en el caso de las reacciones de moderadas a graves (es decir, CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] de grados 3 o 4), como neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo en primer lugar a 500 mg dos veces al día (dos comprimidos de 250 mg dos veces al día); 400 mg dos veces al día (dos comprimidos de 200 mg dos veces al día) y, finalmente, 300 mg dos veces al día (un comprimido de 300 mg dos veces al día). Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la



clasificación CTCAE. Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Farmacología

Rucaparib es un inhibidor de las enzimas polimerasa poli (ADP-ribosa), como PARP-1, PARP-2 y PARP-3 con papel en la reparación del ADN. Las PARP son enzimas necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Los estudios *in vitro* han mostrado que la citotoxicidad que induce rucaparib implica la inhibición de la actividad enzimática de PARP y la captura de los complejos ADN-PARP, lo que provoca un mayor daño para el ADN, apoptosis y muerte celular.

Rucaparib ha demostrado tener actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en estirpes celulares mutantes de BRCA a través de un mecanismo conocido como letalidad sintética, en el que se necesita la pérdida de dos vías de reparación del ADN para la muerte celular. El aumento en la citotoxicidad inducida por rucaparib y la actividad antitumoral se observó en las líneas celulares tumorales con deficiencias de BRCA1/2 y otros genes de reparación del ADN. Se ha demostrado que rucaparib reduce el desarrollo tumoral en los modelos animales de ratón con cáncer humano, con y sin deficiencias de BRCA.

Farmacocinética

Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas secuenciales de fase I sugieren que rucaparib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inhibidor leve de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Por lo tanto, la administración conjunta de rucaparib con fármacos que son sustratos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A podría aumentar la exposición sistémica de estos fármacos (26).

Eficacia

Los principales datos de eficacia y seguridad de rucaparib como tratamiento monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento provienen de los resultados del ensayo ATHENA-MONO (18).

Se trata de un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico y doble ciego en el que se incluyó a 538 pacientes ≥ 18 años con cáncer de ovario avanzado (COA), de trompa de Falopio (CTF) o peritoneal primario (CPP) confirmado histológicamente y de nuevo diagnóstico, que respondieron a la quimioterapia con platino de primera línea y al tratamiento quirúrgico. Los pacientes son aleatorizados para recibir rucaparib oral + nivolumab intravenoso (brazo A); rucaparib oral + placebo intravenoso (brazo B); placebo oral + nivolumab intravenoso (brazo C); y placebo oral + placebo intravenoso (brazo D).

El estudio incluyó a pacientes que habían sido sometidas a cirugía citorreductora, bien antes de la quimioterapia (cirugía primaria) o tras la quimioterapia neoadyuvante (citorreducción a intervalos), y a entre 4 y 8 ciclos de biterapia con platino (incluidos ≥ 4 ciclos de la combinación platino/taxano). Sólo se incluyeron en el estudio las pacientes con un estado funcional conforme a la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1. No se permitió ningún tratamiento previo para el cáncer de ovario distinto de la quimioterapia de primera línea. Se permitió el uso de bevacizumab durante la fase de quimioterapia, pero no como tratamiento de mantenimiento (es decir, entre la finalización del régimen de platino y el inicio del fármaco del estudio o durante el tratamiento del estudio). Cabe destacar que durante el estudio se permitió la radioterapia paliativa en lesiones no consideradas lesiones diana para la evaluación del tumor.

Todas las pacientes fueron aleatorizadas en las 8 semanas siguientes al primer día del último ciclo de quimioterapia. Las pacientes fueron aleatorizadas (4:1) para recibir rucaparib en comprimidos de 600 mg por vía oral dos veces al día (n = 427) o un placebo (n = 111). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o a la aparición de una toxicidad inaceptable, o durante un máximo de 2 años.

Antes de la aleatorización, todas las pacientes fueron sometidas a pruebas para determinar su estado de HRD por un laboratorio central (test FoundationOne CDx next-generation sequencing). Las pacientes con tumores no BRCA se clasificaron en tres grupos de HRD: LOH alto no BRCA (LOH $\geq 16\%$), LOH bajo no BRCA (LOH $< 16\%$) o LOH desconocido no BRCA. La elección de un punto de corte del 16% se basó en los resultados de ensayos clínicos previos con rucaparib y también se utilizó en el estudio ARIEL3. Además, dado que la prueba del FMI no permite discriminar entre mutaciones somáticas y de la línea germinal, se llevó a cabo un análisis de sangre de la línea germinal central para identificar las mutaciones somáticas y de la línea germinal del BRCA.

La aleatorización se estratificó en función del estado de la enfermedad después de la quimioterapia (enfermedad residual frente a ausencia de enfermedad residual), el momento de la cirugía (cirugía primaria frente a cirugía de intervalo) y el estado de biomarcadores (tBRCA, LOH alto sin tBRCA, LOH bajo sin tBRCA o LOH desconocido sin tBRCA).

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. La duración del tratamiento con rucaparib se eligió para que coincidiera con la duración del tratamiento con nivolumab (o placebo IV). Se permitió la continuación del tratamiento tras la progresión radiográfica. Veinticinco (5,9%) pacientes del grupo de rucaparib y 7 (6,3%) pacientes del grupo de placebo recibieron tratamiento después de la progresión. Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes, no se espera que esto haya podido tener un impacto en los resultados de eficacia. La mediana de la duración del tratamiento fue de 134 (intervalo: 34-496) semanas en el brazo de rucaparib y de 168 (intervalo: 88-552) semanas en el brazo de placebo. No se permitió el cruce de pacientes del brazo placebo al brazo rucaparib y las pacientes del brazo placebo con progresión de la enfermedad debían ser tratadas con el tratamiento adecuado según la práctica clínica habitual, incluida la quimioterapia de segunda línea.

La variable primaria del estudio fue la SLP según RECIST v1.1. evaluada por el investigador. La SLP se ha considerado un criterio de valoración primario aceptable en los ensayos clínicos en este contexto, siempre que el efecto del tratamiento sea amplio y supere claramente la toxicidad del tratamiento de mantenimiento (en comparación con la ausencia de tratamiento). Además, la SLP según una revisión central independiente (BICR) fue un criterio de valoración secundario del estudio. Las respuestas tumorales se evaluaron mediante RECIST v1.1. Las pacientes que cumplían los criterios GCI (Gynecological Cancer Intergroup) CA-125 para la progresión de la enfermedad se sometieron a una evaluación radiológica y se evaluaron mediante RECIST v1.1. La SG y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según RECIST v1.1 en pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio fueron criterios de valoración secundarios. En el contexto del tratamiento de mantenimiento, poder descartar un efecto perjudicial sobre la supervivencia es especialmente importante, sobre todo si se tiene en cuenta que el comparador es placebo.

Los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron mediante un procedimiento jerárquico descendente preespecificado con el fin de preservar la tasa global de error de tipo 1, primero entre la población HRD (pacientes con LOH alto y sin mutación tBRCA) y luego en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés), utilizando un alfa unilateral de 0,0125. La SG fue el primer criterio de valoración secundario que se evaluó en este análisis jerárquico. Los datos de SG proporcionados hasta ahora se basan en un análisis provisional en el momento del análisis final de SLP (previsto en el 60% de madurez). El análisis final de la SG está previsto que se realice cuando se haya producido el 70% del total de eventos. Las estimaciones del tamaño de la muestra se basaron en la SLP en las poblaciones ITT (HR 0,6) y HRD (HR 0,45) y fue de 500 sujetos para la población ITT y 205 para la población HRD con una potencia del 90% por población.



Un total de 538 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir rucaparib (Brazo B; n=427) o placebo (Brazo D; n=111). La población HRD (es decir, tBRCA y no-BRCA LOH-alta) estaba compuesta por 234 pacientes (43,5%), de las cuales 115 (21,4%) eran tBRCA y 119 (22,1%) eran no tBRCA LOH alta. Entre las pacientes con mutación tBRCA, la mayoría eran BRCA1 (65%) y de línea germinal (59,1%).

La mediana de la edad era de 61 años en ambos grupos (intervalo de 30 a 83 para las pacientes tratadas con rucaparib y de 31 a 80 para las pacientes tratadas con placebo). El estado funcional ECOG era de 0 en el 69 % de las pacientes tratadas con rucaparib y en el 68 % de las pacientes tratadas con placebo.

Según el protocolo, todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (platino/taxano), con una mediana de 6 ciclos (intervalo: 4, 8), lo que está en consonancia con la práctica clínica actual. La gran mayoría recibió entre 6 y 8 ciclos (94%). En cuanto al uso de medicación concomitante, ondansetrón y omeprazol se administraron en un porcentaje mayor a las pacientes del grupo de rucaparib en comparación con placebo. En general, hubo un mayor uso de medicación concomitante en el grupo de rucaparib, lo que concuerda con el perfil de EA.

De las 538 pacientes aleatorizadas a rucaparib o placebo, el 75 % tenía enfermedad en estadio III de la clasificación de la FIGO y el 25 % tenía enfermedad en estadio IV. Un 16 % presentaba respuesta completa al tratamiento con platino más reciente. Del total de pacientes, el 78 % presentaba COA, el 13 % presentaba CTF y el 9 % presentaba CPP, y la mayoría de las pacientes (> 90 %) tenía tumores de tipo histológico seroso. Dado que todas las pacientes incluidas en el estudio tenían enfermedad de "alto grado", esto se ha reflejado en la indicación. Además, el hecho de que las pacientes debían haber completado su primera quimioterapia basada en platino antes de iniciar el tratamiento con Rubraca se ha reflejado explícitamente en el texto de la indicación, en consonancia con otros inhibidores de PARP aprobados en este contexto terapéutico.

En la población ITT, las pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de quimioterapia basada en platino y el 17,8 % había recibido bevacizumab durante la quimioterapia de primera línea. Se había realizado cirugía citorrreductora primaria en el 48,9 % de las pacientes, y el 51,1 % de las pacientes se había sometido a quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorrreductora intermedia. En total, el 43 % tenía HRD (el 21 % tenía una mutación patológica tBRCA y el 22 % tenía tBRCAwt/LOHalto), el 44 % no tenía HRD (tBRCAwt/LOHbajo) y el 12 % tenía un estado desconocido de HRD.

Tras una mediana de seguimiento de ≈26 meses (26,1 meses (IC 95%, 25,8-26,9) para rucaparib y 26,2 meses (IC 95%, 24,0-27,7) para placebo.), la mediana de SLP fue significativamente mayor con rucaparib de mantenimiento que con placebo. El criterio de valoración principal del estudio (SLP) mostró beneficios estadísticamente significativos, tanto en las pacientes cuyos tumores dieron positivo para HRD (28,7 frente a 11,3 meses; HR 0,47; IC del 95%: 0,31-0,72; p = 0,0004) como en la población general (20,2 frente a 9,2 meses; HR 0,52; IC del 95%: 0,40-0,68; p < 0,0001). Sin embargo, el beneficio esperado según el tamaño de muestra calculado únicamente se obtuvo en la población ITT, y no en la población HRD, en la cual se esperaba un HR de 0,45. El número de eventos SLP en la población ITT fue del 53,9% en el brazo de rucaparib y del 70,3% en el brazo de placebo (43,2% y 63,2%, respectivamente, en la población HRD). En el momento del corte de datos (DCO), el 46,1% de los pacientes del brazo de rucaparib y el 29,7% del brazo de placebo fueron censurados, siendo el principal motivo de censura la interrupción del tratamiento, pero continuaron sin progresión en pérdidas durante el seguimiento (57,4% rucaparib frente a 39,4% placebo).

Los análisis exploratorios de los subgrupos moleculares no anidados mostraron resultados consistentes. En la población con HRD, se observó un HR de 0,40 (IC del 95 % [0,21, 0,75]) en el subgrupo de pacientes con una mutación tBRCA (n = 115). En el subgrupo no tBRCA con LOHalto (n = 119), se observó una HR de 0,58 (IC del 95 % [0,33, 1,01]). En el subgrupo LOH bajo no tBRCA (n = 238), se observó una HR de 0,65 (IC del 95 % [0,45, 0,95]) y en aquellas cuyo estado LOH era desconocido el HR fue de 0,39 (IC del 95%: 0,20, 0,78). Además, los resultados exploratorios en el subgrupo

combinado de pacientes sin mutación BRCA (ITT menos tBRCA; n=423) también favorecieron al brazo de rucaparib (HR 0,59; IC 95%: 0,44, 0,78). Como era de esperar, el efecto parece mayor en el subgrupo de tBRCA.

Respecto a la supervivencia global, primer criterio de valoración secundario que se analizó en el procedimiento jerárquico descendente, en el momento del análisis, los datos estaban muy censurados, y sólo se habían producido alrededor del 24,8% de los eventos en la población HRD y el 34,6% en la población ITT. No se observaron diferencias en la supervivencia entre los brazos de tratamiento en la población HRD (HR 0,84; IC del 95%: 0,44-1,58) y la población ITT (HR 0,83; IC del 95%: 0,58-1,17).

Dado que la SG no alcanzó significación estadística, no se pudo analizar formalmente la TRO, destacando el análisis en el subgrupo de pacientes con enfermedad medible, que representa el 10% de la población. La TRO fue superior en los pacientes tratados con rucaparib en comparación con placebo, tanto en la población con HRD (10/17 [58,8%] frente a 1/5 [20%]) como en la población ITT (20/41 [48,8%] frente a 1/11 [9,1%]). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLPinv2, ni en la población HRD (HR 0,94; IC del 95%: 0,46; 1,93), ni en la población ITT (HR 0,84; IC del 95%: 0,58; 1,21).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 1.

Seguridad

El perfil de seguridad general de rucaparib se basa en los datos de 1 594 pacientes que participaron en los ensayos clínicos de cáncer de ovario en los que recibieron rucaparib en monoterapia. La exposición de las pacientes a rucaparib fue de una mediana de 7,4 meses. Las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 20 % de las pacientes que recibieron rucaparib fueron náuseas, fatiga/astenia, vómitos, anemia, dolor abdominal, disgeusia, aumento de ALT, aumento de AST, disminución del apetito, diarrea, neutropenia y trombocitopenia. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grados 1 o 2). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 producidas en > 5 % de las pacientes fueron anemia (25 %), aumento de ALT (10 %), neutropenia (10 %), fatiga/astenia (9 %) y trombocitopenia (7 %). La única reacción adversa grave que se produjo en > 2 % de las pacientes fue anemia (5 %). Las reacciones adversas que dieron lugar con mayor frecuencia a la reducción de la dosis o a la interrupción fueron anemia (23 %), fatiga/astenia (15 %), náuseas (14 %), trombocitopenia (14 %), neutropenia (10 %) y aumento de AST/ALT (10 %). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente en el 15 % de las pacientes, siendo trombocitopenia, náuseas, anemia y fatiga/astenia las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia.

En el estudio ATHENA-MONO la población de seguridad incluyó 425 pacientes y 110 pacientes que recibieron al menos una dosis de rucaparib oral o placebo oral, respectivamente. En el grupo de rucaparib, la mediana de la duración del tratamiento fue de 14,7 (intervalo 0,1-32,7) meses con una mediana de seguimiento de 37,5 meses. En el grupo de placebo la mediana de duración del tratamiento fue de 9,9 (intervalo 0,9-25,9) meses con una mediana de seguimiento de 26,5 meses. La mediana de la intensidad de la dosis fue de 0,88 (intervalo intercuartílico, 0,680-0,995) en el grupo de rucaparib y de 1,00 (intervalo intercuartílico, 0,970-1,000) en el grupo de placebo.

Se produjeron efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET) de cualquier grado en 411 (96,7%) pacientes del grupo de rucaparib y 102 (92,7%) del grupo de placebo. Los EAET más frecuentes (notificados en el 40% de las pacientes de ambos grupos) fueron náuseas, astenia/fatiga, anemia/disminución de la hemoglobina y aumento de la ALT/AST. Se notificaron EA de grado 3 en 257 (60,5%) pacientes del grupo de rucaparib y en 25 (22,7%) del grupo de placebo, siendo los más frecuentes en el grupo de rucaparib la anemia/disminución de la hemoglobina y la neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos. El EAET de grado 3 más frecuente en el grupo placebo fue la hipertensión, notificada en cuatro (3,6%) pacientes con placebo y en siete (1,6%) pacientes con rucaparib. La mayoría de los casos de aumento de ALT/AST fueron de grado 1 o 2; los niveles de ALT y AST se normalizaron en general durante el tratamiento sin otros signos de lesión hepática. Se notificaron SMD y LMA en dos pacientes del grupo de

rucaparib (un SMD durante el tratamiento [0,2%] y un LMA durante el seguimiento a largo plazo [0,2%]) y en ningún paciente del grupo placebo.

En ATHENA-MONO, 90 pacientes (21,2%) del grupo de rucaparib notificaron al menos un evento adverso grave, frente a 7 pacientes (6,4%) del grupo de placebo. Aparte de la anemia, el único otro evento en el brazo de rucaparib que se notificó con una frecuencia superior al 1% fue la neutropenia, que se notificó en el 1,4% de los pacientes, frente a ningún paciente en el brazo placebo. Además, hubo 7 (1,6%) pacientes que notificaron un acontecimiento de obstrucción intestinal (incluyendo obstrucción intestinal y obstrucción del intestino delgado). En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento, hubo 34 pacientes (8,0%) con al menos un EA grave relacionado con rucaparib. De estos pacientes, 17 (4,0%) notificaron un episodio de anemia. No se notificó ningún otro con una incidencia superior al 1%.

La interrupción del tratamiento a causa de un EAET se produjo en 258 (60,7%) pacientes del grupo de rucaparib y en 22 (20,0%) del grupo de placebo. La reducción de la dosis a causa de un EAET se produjo en 210 (49,4%) pacientes del grupo de rucaparib y en nueve (8,2%) del grupo de placebo. Los EAET condujeron a la discontinuación del tratamiento en 50 (11,8%) y 6 (5,5%) pacientes de los grupos rucaparib y placebo, respectivamente. El EAET más frecuente que condujo a la interrupción del rucaparib fue la anemia/disminución de la hemoglobina.

El porcentaje de EAET que causaron la muerte fue muy bajo en ambos brazos del estudio: 3 pacientes (0,7%) en el brazo de rucaparib frente a 0 pacientes en el brazo de placebo. Cabe señalar que tras la Enmienda 2 del Protocolo, los acontecimientos de progresión de neoplasia maligna ya no se recogieron como EAET en el estudio ATHENA-MONO. Por lo tanto, todas esas muertes se han excluido de los porcentajes. En la población ITT, el porcentaje de pacientes que fallecieron en ambos brazos es similar (24,9% y 24,5% en el brazo de rucaparib y placebo, respectivamente). Entre estos pacientes, la proporción que falleció debido a la enfermedad en estudio fue menor en el brazo de rucaparib en comparación con el brazo de placebo (84,9% frente a 92,6%), pero el 4,7% de los fallecimientos en el brazo de rucaparib estuvieron relacionados con EAs, mientras que no hubo ninguno en el brazo de placebo. Cabe señalar que 9 pacientes (8,5%) murieron por "causas desconocidas" en el grupo de rucaparib, frente a 2 pacientes (7,4%) en el grupo de placebo.

En la tabla 3 se pueden ver las incidencias de efectos adversos del estudio ATHENA-MONO en cada brazo de tratamiento.

Discusión

El estudio ATHENA-MONO evaluó el tratamiento de mantenimiento con rucaparib en monoterapia para pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento.

El estudio incluyó a pacientes que habían sido sometidas a cirugía citorreductora, bien antes de la quimioterapia (cirugía primaria) o tras la quimioterapia neoadyuvante (citorreducción a intervalos), y a entre 4 y 8 ciclos de quimioterapia de primera línea con doblete de platino y respuesta. Sólo se incluyeron en el estudio las pacientes con un ECOG 0 ó 1. No se permitió ningún tratamiento previo para el cáncer de ovario distinto de la quimioterapia de primera línea. Se permitió el uso de bevacizumab durante la fase de quimioterapia, pero no como tratamiento de mantenimiento (es decir, entre la finalización del régimen de platino y el inicio del fármaco del estudio o durante el tratamiento del estudio). Cabe destacar que durante el estudio se permitió la radioterapia paliativa en lesiones no consideradas lesiones diana para la evaluación del tumor.

Se observaron algunos desequilibrios en los factores pronósticos basales entre los brazos de tratamiento a favor del brazo placebo. El número de pacientes con R0 fue del 52,7% en el grupo de rucaparib frente al 70,8% en el grupo de



placebo y el número de pacientes en estadio IIIC/IV fue mayor en el grupo de rucaparib (92,3% frente al 83,3%). Sin embargo, la proporción de pacientes en estadio IV de la FIGO fue mayor en el grupo placebo (28,6% frente a 50%), así como el número de pacientes en ECOG 1 (23,1% rucaparib frente a 33,3% placebo), lo que en cierto modo puede favorecer al grupo rucaparib. Además, se observaron diferencias en la proporción de pacientes que recibieron bevacizumab (16,5% frente a 8,3%).

Las evaluaciones tumorales de tres pacientes se realizaron fuera del calendario definido en el protocolo. Se han facilitado los resultados de un análisis de sensibilidad de la SLPinv con progresión determinada en la siguiente exploración programada, que fueron coherentes con el análisis primario. La SLP por BICR (SLPbicr), que fue un criterio de valoración secundario en el estudio, mostró resultados coherentes en cuanto al beneficio de rucaparib frente a placebo. Hubo una concordancia en la SLP entre el investigador y el BICR del 85%. Sin embargo, hubo diferencias en las medianas de SLP notificadas, con mejores resultados según el BICR en comparación con el investigador, en particular en el brazo de rucaparib para las poblaciones HRD e ITT. Cabe destacar que se ha observado un patrón similar en ensayos previos con rucaparib (es decir, ARIEL3) y con otros inhibidores de PARP. En el subgrupo de pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) y en las pacientes asiáticas el beneficio es menos claro. Sin embargo, estos resultados pueden atribuirse al bajo número de pacientes dentro de estos subgrupos, así como a desequilibrios en los factores pronósticos basales. Además, se observa una eficacia particularmente mayor en el subgrupo de pacientes asiáticas con placebo (20,2 meses rucaparib frente a 25,8 placebo).

El primer criterio de valoración secundario que se analizó en el procedimiento jerárquico descendente fue la SG. Sin embargo, en el momento del análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de unos 37 meses, el número de eventos de SG era bajo (24,8% en la población HRD y 34,6% en la población ITT) y no se observaron diferencias en la supervivencia entre los brazos de tratamiento en la población HRD (HR 0,84; IC del 95%: 0,44-1,58) y la población ITT (HR 0,83; IC del 95%: 0,58-1,17).

Es difícil determinar con los datos disponibles si estas diferencias pueden explicar los resultados del subgrupo tBRCA. Como se ha señalado anteriormente, la interpretación de los resultados de SG se ve dificultada por la inmadurez de los datos. En consecuencia, no se pudo descartar un posible efecto perjudicial sobre la SG en el conjunto de la población o en subgrupos específicos basándose en los datos inicialmente disponibles. Se han proporcionado datos de SG para la población ITT, los subgrupos moleculares no anidados y el subgrupo de pacientes con mutación BRCA. En el momento no se alcanzó significación estadística, ni en la población ITT (HR 0,83; IC 95%: 0,58-1,17), ni en la población HRD (HR 0,84; IC 95%: 0,44, 1,58). Se observan tendencias similares para las distintas poblaciones analizadas, con mejores resultados en comparación con el anterior DCO, aunque no estadísticamente significativos. Se espera realizar el DCO definitivo cuando se disponga del 70% de los eventos. Está previsto que se presente el análisis final de SG en el segundo trimestre de 2027.

Dado que la SG no alcanzó significación estadística, no se pudo comprobar formalmente la TRO. Cabe destacar que la TRO se analizó en el subgrupo de pacientes con enfermedad medible, que representa el 10% de la población de pacientes. La TRO fue superior en los pacientes tratados con rucaparib en comparación con placebo, tanto en la población con HRD (10/17 [58,8%] frente a 1/5 [20%]) como en la población ITT (20/41 [48,8%] frente a 1/11 [9,1%]). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLPinv, ni en la población HRD (HR 0,94; IC del 95%: 0,46; 1,93), ni en la población ITT (HR 0,84; IC del 95%: 0,58; 1,21). Los datos eran inmaduros en el momento del análisis (20,5% de eventos en la población HRD y 30,1% en la población ITT).

Rucaparib ha demostrado una mejora estadísticamente significativa de la SLPinv cuando se administra como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o primario de peritoneo de alto grado recién diagnosticado que han respondido (completa o parcialmente) tras completar la quimioterapia de primera línea basada en platino. Estos resultados son consistentes en el grupo con HRD y en la población ITT. La interpretación de los resultados de la SG se ve dificultada por la inmadurez de los datos y, por lo



tanto, no es posible determinar, basándose en los resultados actualmente disponibles, si esta prolongación de la SLP_{inv} se traduce en un beneficio de la supervivencia global, aunque se observa una tendencia a favor del brazo de rucaparib.

Debido al diseño de cuatro brazos del estudio ATHENA, todas las pacientes de los grupos de rucaparib y placebo, además del tratamiento oral del estudio, también recibieron tratamiento placebo intravenoso. Esto podría haber influido en la evaluación de la seguridad (de las pacientes y de los investigadores); sin embargo, dado que se administró el mismo tratamiento placebo IV en ambos grupos del estudio, las incertidumbres resultantes siguen siendo limitadas.

En este punto de la evaluación, el número de pacientes en tratamiento durante un periodo de tiempo cercano a los 24 meses (la duración máxima propuesta en el resumen de las características clínicas) se considera suficiente. En cuanto a las características demográficas de las pacientes, la población de pacientes asiáticas en ATHENA-MONO es considerablemente elevada, con un 18,8% y un 14,5% de pacientes asiáticas en el brazo de rucaparib y en el brazo de placebo. Se incluyó en el estudio una proporción de pacientes tBRCA inferior a la esperada, aparentemente debido a la aprobación de otros PARPi en este contexto. No se espera que ésta marcada diferencia afecte a los resultados de seguridad de este estudio, ya que ambos brazos permanecieron equilibrados. Todas las demás características estaban bien equilibradas entre los brazos.

Los datos de seguridad no sugieren ningún cambio relevante en el perfil de seguridad de rucaparib. Como ya se sabe, rucaparib se asocia con una alta incidencia de algunas reacciones adversas, que se producen en $\geq 20\%$ de las pacientes, como "anemia/disminución de hemoglobina", "neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos", "trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas", "astenia/fatiga/letargo", "aumento de ALT/AST" y "náuseas". No se han observado diferencias relevantes en comparación con los datos de seguridad ya conocidos para rucaparib, aparte de algunas ligeras desviaciones en la incidencia de algunas reacciones adversas como "neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido", que parece ser ligeramente superior en el estudio ATHENA-MONO. La estomatitis se añade a la información del producto tras la evaluación de la señal de seguridad basada en la revisión del estudio de datos clínicos ATHENA-MONO y los casos posteriores a la comercialización.

Para estimar el beneficio de rucaparib para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento se podría aplicar la escala ESMO-MCBS. En las pacientes con esta patología, la magnitud del beneficio clínico recibe una puntuación de 3 (para tratamientos no curativos) (24).

No existen comparaciones directas con otros PARPi para el tratamiento de mantenimiento de primera línea. Distintos estudios aleatorizados comparados con placebo han demostrado la eficacia de cada uno de los tratamientos aprobados para esta indicación, con diferencias entre las poblaciones y diseños:

- Niraparib. Evaluado por la EMA (CHMP) en 2020 en base a los resultados del ensayo PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 demostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo en su variable primaria SLP jerarquizada: en la población HRD positiva la mediana de SLP fue de 21,9 meses en el grupo de niraparib y 10,4 meses en el grupo placebo (HR 0,43 [IC del 95% 0,310-0,588]; $P < 0,001$) y en la población ITT la mediana de SLP fue de 13,8 meses en el grupo de niraparib y 8,2 meses en el grupo placebo (0,62 [IC del 95% 0,502-0,755]; $P < 0,001$). En el análisis intermedio de 24 meses, la tasa de supervivencia global fue del 84% en el grupo de niraparib y del 77% en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,70; IC del 95%, 0,44 a 1,11). En el análisis a los 3,5 años, niraparib mantuvo la mejora clínicamente significativa en SLP a largo plazo independientemente del HRD. Los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3 o superior fueron anemia (en el 31,0% de las pacientes), trombocitopenia (en el 28,7%) y neutropenia (en el 12,8%).

- Olaparib. Evaluado por la EMA (CHMP) en 2019 basado en los resultados del ensayo SOLO-1 en población BRCA mutado. El estudio demostró el beneficio de olaparib en alargar la SLP a criterio del investigador, con una mediana de eventos para la variable principal no alcanzada tras 40,7 meses de seguimiento, frente a placebo (mediana de SLP de 13 meses) con un HR 0,30 IC95% 0,23-0,41; $p < 0,001$) validado RCIE (HR 0,28 IC95% 0,20-0,39; $p < 0,001$), aunque limitada exclusivamente al momento de corte del estudio en el que el 51,5% de las pacientes de la rama de olaparib y el 24,4% de la de placebo estaban libres de progresión. En el seguimiento a los 5 años, la mejora en la SLP se mantenía más allá de los dos años con una mediana de SLP de 56 meses en el brazo de olaparib frente a 13,8 meses en el brazo de placebo (HR 0,33; 95% CI 0,25-0,43). En el seguimiento a 7 años, los resultados indican una mejora clínicamente significativa en la supervivencia global (SG), aunque no estadísticamente significativa de acuerdo con los criterios pre-especificados. Con un HR 0,55 (IC95% 0,40-0,76, $p < 0,004$), el 67% de las pacientes en el brazo de olaparib continuaban vivas frente a un 46,5% en el brazo placebo, no alcanzándose la mediana de SG en el brazo de olaparib en comparación con los 75,23 meses del brazo placebo. Este análisis no fue ajustado de acuerdo con las terapias subsecuentes, alcanzándose beneficio en la SG a pesar de que el 44,3% de las pacientes en el brazo placebo recibieron un iPARP en líneas posteriores de terapia. La mediana de duración del seguimiento fue de aproximadamente 88 meses. La madurez de los datos para el cálculo de la SG fue del 38,1%, siendo el análisis final planeado cuando la madurez de los datos alcance el 60%.
- Olaparib+Bevacizumab. La EMA (CHMP) evaluó esta indicación en 2020 basado en el ensayo PAOLA-1. La mediana de la variable primaria SLP en ITT fue de 22,1 frente a 16,6 meses (HR 0,59 IC95%: 0,49-0,72; $p < 0,001$) para el brazo bevacizumab más olaparib vs bevacizumab. El análisis por subgrupo demostró que la población HRD positiva presentaban mayor beneficio en SLP con olaparib más bevacizumab comparado con placebo más bevacizumab, de 37,2 vs 17,7 meses (HR = 0,33 IC95%: 0,25-0,45). En el seguimiento a 5 años, la mejora en la SLP se sostiene en el tiempo, manteniéndose libre de progresión el 29,3% de las pacientes tratadas con olaparib+bevacizumab frente al 15,8% de las pacientes del brazo placebo (HR 0,63, IC95% 0,53-0,74). La mayor magnitud de beneficio observada en la población HRD positiva se mantuvo también en este análisis, con un 46,1% de las pacientes tratadas con olaparib+bevacizumab frente al 19,2% del brazo placebo (HR 0,41, IC95% 0,32-0,54). En el análisis final de SG global se demostró que la terapia de mantenimiento de olaparib+bevacizumab prolonga la SG frente a bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario de reciente diagnóstico (población ITT HR 0,92, IC95% 0,76-1,12; $P = 0,4118$). En el subgrupo de pacientes HRD+, olaparib+bevacizumab muestra una SG clínicamente significativa a los 5 años, a pesar de que el 50% de pacientes en el brazo control recibieron un iPARP tras la progresión (HR 0,62, IC95% 0,45-0,85; tasa de SG a 5 años 65,5% vs. 48,4%).

En la tabla 1 se pueden ver las características de las distintas opciones terapéuticas para esta indicación.

Conclusión

La cirugía y la quimioterapia (generalmente un régimen combinado basado en platino) representan el tratamiento primario estándar para el cáncer de ovario avanzado. Aunque la mayoría de las mujeres responden inicialmente a la quimioterapia, las respuestas suelen ser transitorias y aproximadamente el 70% de las pacientes recaen en un plazo de 3 años.

El ensayo clínico fase III ATHENA-MONO aleatorizó a 538 pacientes para recibir rucaparib de mantenimiento o placebo durante un máximo de 2 años o hasta la progresión de la enfermedad, muerte o toxicidad inaceptable (18). Los pacientes fueron seleccionados con independencia de biomarcadores y fueron estratificados según el estado de HRD. La variable primaria fue la SLP evaluada por el investigador en pacientes con tumores positivos para HRD (definidos como BRCA mutado y/o una LOH $\geq 16\%$) y en la población general. Tras una mediana de seguimiento de ≈ 26 meses, la mediana de SLP fue significativamente mayor con rucaparib de mantenimiento que con placebo, tanto en las

pacientes cuyos tumores dieron positivo para HRD (28,7 frente a 11,3 meses; HR 0,47; IC del 95%: 0,31-0,72; $p = 0,0004$) como en la población general (20,2 frente a 9,2 meses; HR 0,52; IC del 95%: 0,40-0,68; $p < 0,0001$). Sin embargo, el beneficio esperado según el tamaño muestral calculado únicamente se obtuvo en la población ITT, y no en la población HRD, en la cual se esperaba un HR de 0,45. En análisis exploratorios preespecificados, se observó un beneficio en la SLP con rucaparib de mantenimiento frente a placebo en pacientes con un BRCA mutado, pacientes con tumores sin BRCA mutado/LOH alto y pacientes cuyos tumores dieron negativo en la prueba de HRD. Se observó un beneficio de la SLP con rucaparib frente a placebo independientemente del riesgo clínico. Los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis primario.

Estos resultados, observados en la población global, fueron consistentes con los observados en las diferentes poblaciones analizadas (es decir, HRD, tBRCA, no tBRCA-LOHalto, no tBRCA-LOHbajo y el subgrupo combinado de no-tBRCA) y en la mayoría de los subgrupos investigados. El beneficio observado con rucaparib en pacientes cuyos tumores dieron negativo en las pruebas de HRD pone de relieve la importancia de realizar pruebas para determinar el estado de HRD.

La principal limitación es la falta de datos maduros sobre la SG, que dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, los resultados del análisis final de la SG se proporcionarán en el segundo trimestre de 2027. Los datos de seguridad no sugieren ningún cambio relevante en el perfil de seguridad de rucaparib.

Las opciones de tratamiento aprobadas actualmente en el contexto de mantenimiento (de primera línea) incluyen bevacizumab, olaparib como monoterapia (para pacientes con mutaciones BRCA) o en combinación con bevacizumab (para pacientes con HRD positivo), y niraparib (para todos los pacientes).

No existen comparaciones directas con otros PARPi para esta misma indicación. Rucaparib en monoterapia es una opción (respecto a los tratamientos anteriormente mencionados) en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

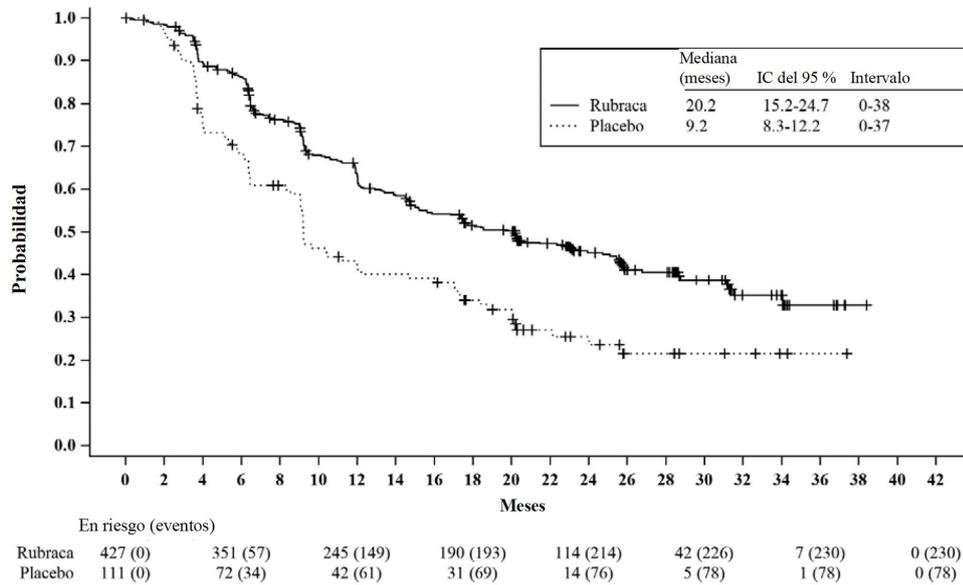
Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH), la Asociación de Afectadas de Cáncer de Ovario (ASACO), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

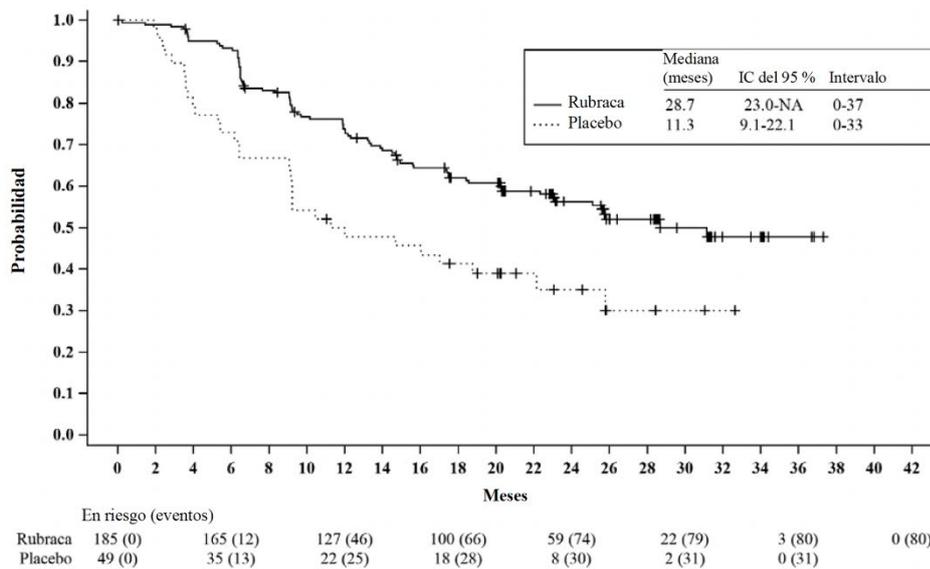


Anexo

Figura 1. Supervivencia libre de progresión del estudio ATHENA-MONO.



Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en el estudio ATHENA evaluada por el investigador: población ITT.



Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en el estudio ATHENA evaluada por el investigador: población con HRD.

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

| | Niraparib | Olaparib | Rucaparib | Olaparib+ Bevacizumab |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre comercial | Zejula® | Lynparza® | Rubraca® | - |
| Presentación | Cápsulas 100mg Comprimidos 100mg | Comprimidos 100 mg, 150 mg | Comprimidos 200 mg, 250 mg, 300 mg | Olaparib comprimidos 100mg, 150mg Bevacizumab viales 4ml y 16ml concentrado 25 mg/ml para solución para perfusión |
| Posología | Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario: 200 mg/24 h. Para pacientes que pesan ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu\text{l}$, 300mg al día Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario en recaída: 300 mg/24 h | 300mg/12h Olaparib se administra 2 veces al día 300mg | 600 mg/12h Rucaparib se administra 2 veces al día 600mg | O: 300mg/12h B: 15mg/kg c/3 sem Olaparib se administra 2 veces al día 300mg Bevacizumab se administra 15 mg/kg una vez cada 3 semanas |
| Indicación aprobada en FT | Tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino. Tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, las trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que | Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino. Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a | Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento. Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde (completa o | Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica. |



| | | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino | platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino. | parcialmente) a la quimioterapia con platino. | |
| Efectos adversos | Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, hipertensión arterial, infección del tracto urinario, insomnio, cefalea, mareo, disminución del apetito, disnea, estreñimiento, náuseas, vómitos, tos, diarrea, dispepsia, fotosensibilidad, dolor de espalda, artralgia, fatiga, epistaxis, dolor abdominal, astenia. | Trombocitopenia, anemia, neutropenia, disminución del apetito, mareo, cefalea, disgeusia, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, fatiga. | Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia, apetito disminuido, creatinina elevada en sangre, hipercolesterolemia, disgeusia, mareo, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, elevación ALT y AST, reacción de fotosensibilidad, erupción. | Trombocitopenia, anemia, neutropenia, disminución del apetito, cefalea, disgeusia, diarrea, dispepsia, fatiga, anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, lagrimeo, hipertensión arterial, tromboembolismo arterial, epistaxis, tos, hemorragia rectal, estreñimiento, náuseas, vómitos, dermatitis exfoliativa, infección del tracto urinario, celulitis, síncope, TVP. |
| Utilización de recursos* | Dispensación en farmacia hospitalaria | Dispensación en farmacia hospitalaria Test BRCA | Dispensación en farmacia hospitalaria Test Foundation One CDx next-generation sequencing | Administración en Hospital de Día y dispensación en farmacia hospitalaria Test BRCA y/o GIS |
| Conveniencia** | Administración por vía oral una vez al día | Administración por vía oral dos veces al día | Administración por vía oral dos veces al día | Administración por vía oral dos veces al día y por vía intravenosa (la paciente tiene que ir al hospital cada 3 semanas) |
| Otras características diferenciales | Dado que niraparib se metaboliza a través de las carboxilesterasas (CEs), no se requiere ajuste de dosis cuando se administra concomitantemente con medicamentos que induzcan o inhiban las enzimas de los CYPs (itraconazol, ritonavir, claritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoina). | Puesto que olaparib se metaboliza por las CYPs, se recomienda evitar su administración concomitante con inhibidores potentes o moderados de las CYPs | Es necesario actuar con precaución en caso de uso concomitante de inhibidores o inductores potentes de las CYPs | Puesto que olaparib se metaboliza por las CYPs, se recomienda evitar su administración concomitante con inhibidores potentes o moderados de las CYPs |

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial,



administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.



Tabla 2. Resultados del estudio ATHENA-MONO.

| Variable evaluada en el estudio | Grupo con HRD ^a | | Población ITT ^b | |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|
| | Rubraca (n=185) | Placebo (n=49) | Rubraca (n=427) | Placebo (n=111) |
| Eventos de SLP ^c , n (%) | 80 (43,2) | 31 (63,6) | 230 (53,9) | 78 (70,3) |
| Mediana de SLP en meses (IC del 95%) | 28,7 (23,0 - NA)) | 11,3 (9,1 - 22,1) | 20,2 (15,2 - 24,7) | 9,2 (8,3 - 12,2) |
| Razón de riesgos instantáneos o HR (IC del 95%) | 0,47 (0,31 - 0,72) | | 0,52 (0,40 - 0,68) | |
| Valor p ^d | 0,0005 | | < 0,0001 | |
| Eventos de SG ^e , n (%) | 46 (24,9) | 12 (24,5) | 144 (33,7) | 42 (37,8) |
| Mediana de SG en meses | NA | NA | NA | 46,2 |
| Razón de riesgos instantáneos o HR (IC del 95%) | 0,84 (0,44 - 1,58) | | 0,83 (0,58 - 1,17) | |
| Valor p ^{d,e} | 0,5811 | | 0,2804 | |

a. Incluye a todas las pacientes con una mutación maligna de tBRCA (N=115) o con tBRCAwt/LOHalto (N= 119).

b. Todas las pacientes aleatorizadas.

c. La mediana de seguimiento fue de 26 meses en el grupo tratado con rucaparib y en el grupo tratado con placebo.

d. Valor p basado en la prueba del orden logarítmico-estratificada.

e. En el momento del segundo análisis intermedio, los datos de SG no estaban maduros (el 35 % de las pacientes había fallecido); la mediana de seguimiento era de 37 meses en el grupo tratado con rucaparib y en el grupo tratado con placebo.

NA: No alcanzada.

Tabla 3. Eventos Adversos del estudio ATHENA-MONO.

| Evento Adverso (%) | Rucaparib | Placebo |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| Eventos adversos de grado CTCAE ≥ 3 | 60,5 | 22,7 |
| Acontecimientos adversos graves | 21,2 | 6,4 |
| Acontecimientos adversos que conducen a la muerte | 0,7 | 0,0 |
| Acontecimientos adversos que provoquen la interrupción del tratamiento del estudio | 11,8 | 5,5 |
| Incidencia de náusea | 56,2 | 30,0 |
| Incidencia de astenia/fatiga | 55,8 | 37,3 |
| Incidencia de anemia/hemoglobina disminuida | 46,6 | 9,1 |
| Incidencia de ALT/AST aumentada | 42,6 | 8,2 |
| Incidencia de la leucemia mieloide aguda y del síndrome mielodisplásico | 0,5 | 0,0 |

Referencias

1. ECIS – European Cancer Information System. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
2. Las cifras del cáncer en España, 2023. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf (Acceso: enero 2024)
3. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6).
4. Reid F et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(2):238-44.
5. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
6. Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation. *Mol Diagn Ther.* 2015 Dec;19(6):351-64. doi: 10.1007/s40291-015-0168-x. PMID: 26476542.
7. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
8. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget [Internet].* 2016;8(1):19-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690218>
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in ONcology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2024;(Version 1.2024 - 17 de enero de 2024). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
10. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet].* 2023;34(10):833-848. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(23\)00797-4](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(23)00797-4)
11. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del product: Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
12. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Vol. 10, *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2013. p. 211-24.
13. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, González-Martín A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May;23(5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515422; PMCID: PMC8058000
14. Miller RE, El-Shakankery KH, Lee JY. PARP inhibitors in ovarian cancer: overcoming resistance with combination strategies. *J Gynecol Oncol.* 2022 May;33(3):e44. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e44. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35320891; PMCID: PMC9024188.
15. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:24-32.
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BC, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505.
17. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont CR, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
18. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3952-64
19. 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(2):267-275. doi:10.1016/j.ygyno.2017.08.022
20. 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(1):75-87. doi:10.1016/S1470-2045(16)30559-9
21. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1948]. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6

22. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):465-478. doi:10.1016/S1470-2045(22)00122-X
23. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del product: Rubraca® (Rucaparib). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1171250003>
24. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-401-1>
25. Staropoli N, Ciliberto D, Luciano F, et al. The impact of PARP inhibitors in the whole scenario of ovarian cancer management: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;193:104229. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104229
26. European Public Assessment Report (EPAR) de Rubraca® (rucaparib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf
27. Informe de posicionamiento terapéutico de Rucaparib (Rubraca®) en cáncer de ovario. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_3-2020-rucaparib-Rubraca.pdf?x14717
28. Informe de posicionamiento terapéutico de niraparib (Zejula®) en cáncer de ovario. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-niraparib-Zejula.pdf?x90995>