

WEBINAR



III JORNADA ONCOFARMA

Actualización en Cáncer de Ovario

GEDEFO Centro-Canarias

ORGANIZA:



TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO EN RECAÍDA

Cristina López

Unidad de Tumores Ginecológicos y Urológicos
Oncología Médica



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO EN RECAÍDA

- Introducción.
- Importancia del intervalo Libre de Platino
- Papel de la cirugía
- Quimioterapia
- **Tratamientos de mantenimiento**
 - antiangiogénicos
 - **inhibidores de PARP**
- Calidad de vida y toxicidad

ORGANIZA:



WEBINAR III JORNADA ONCOFARMA
Actualización en Cáncer de Ovario

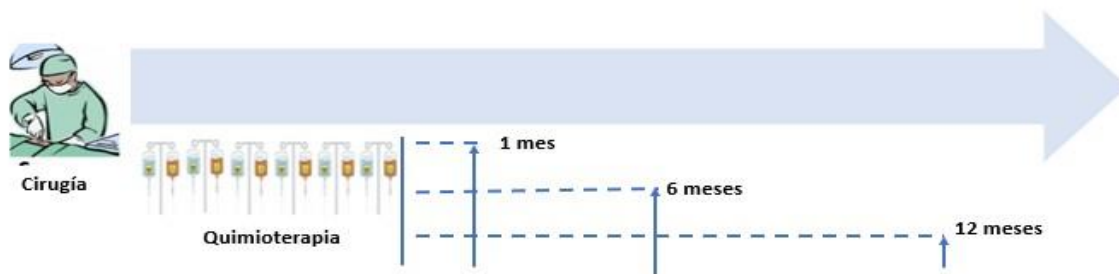
CÁNCER DE OVARIO EN RECAÍDA

Más del 80% de las pacientes diagnosticadas en estadio avanzados, recaen después del tratamiento primario.

Hasta un 23% de las pacientes con tumores de ovario de estirpe epitelial en estadio avanzando al diagnóstico recaen en los primeros 6 meses tras el fin de tratamiento inicial. Un 60% lo hacen pasados los 6 meses.

Estadio	% de pts. al diagnóstico	% de pts. que recaen
Estadio inicial de bajo riesgo (IA, IB, G1 y G2)	5	<5
Estadio inicial de alto riesgo (I, G3)	20	20
Estadio II	10	30
Estadio III, cirugía citorreducción óptima	40	50-60
Estadio III, cirugía citorreducción subóptima	20	70-80
Estadio IV	5	80-90

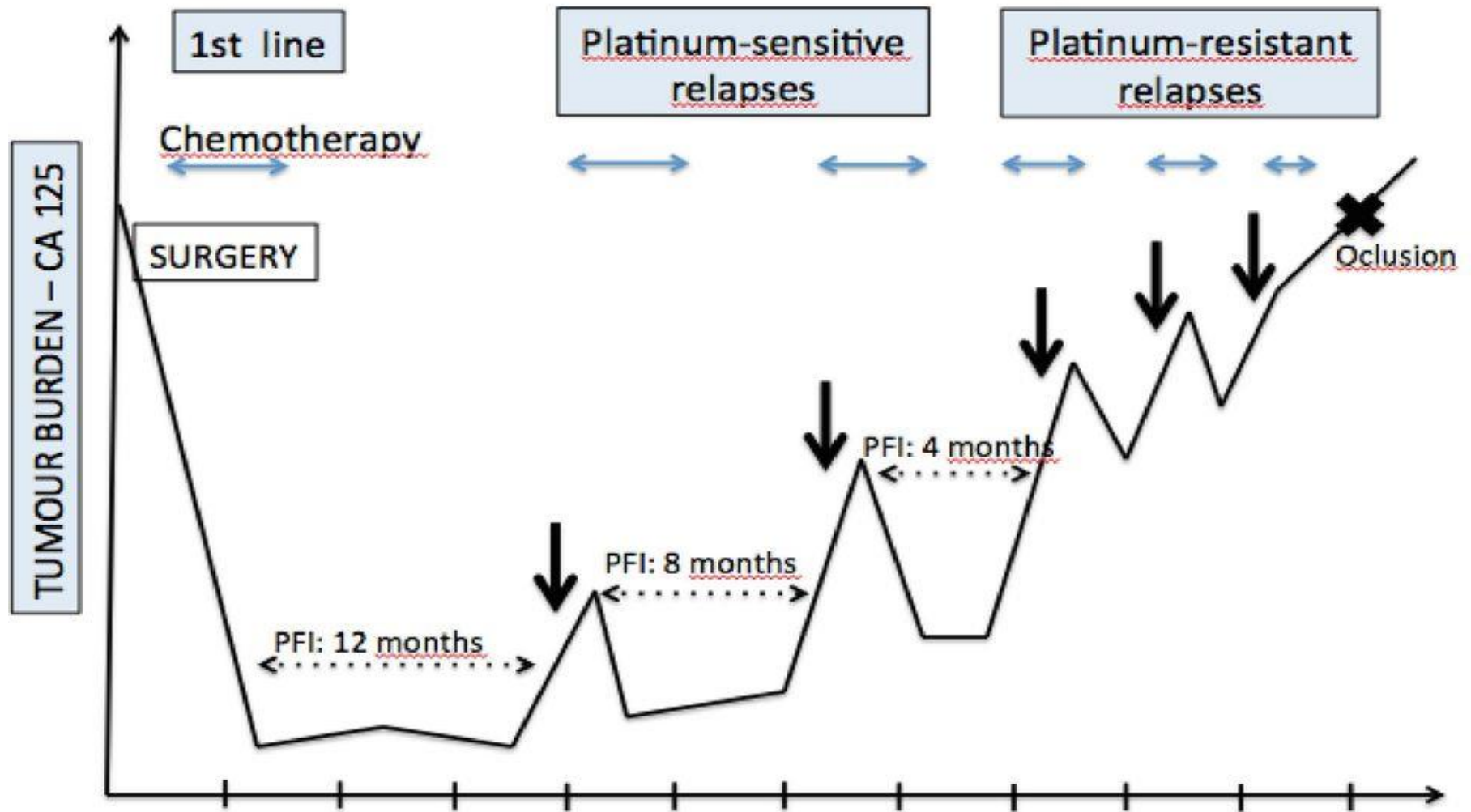
IMPORTANCIA DEL INTERVALO LIBRE DE PLATINO



Clasificación en función del ILP	Refractaria (ILP < 1mes)	Resistente (ILP 1-6 meses)	Parcialmente sensible (ILP 6 -12 meses)	Sensible (ILP > 12 meses)
Probabilidad de respuesta a 2L con platino	0%	< 10%	30%	> 50%

- Intervalo libre de tratamiento (ILT) (*Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference CGIC*)
 - ILTp (platino)
 - ILTnp (no-platino)
 - ILTb (biológico)

CANCER DE OVARIO:
Una enfermedad “crónica” con múltiples recidivas



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO EN RECAÍDA

Alcanzar una respuesta objetiva del tumor

Retrasar el tiempo hasta la progresión

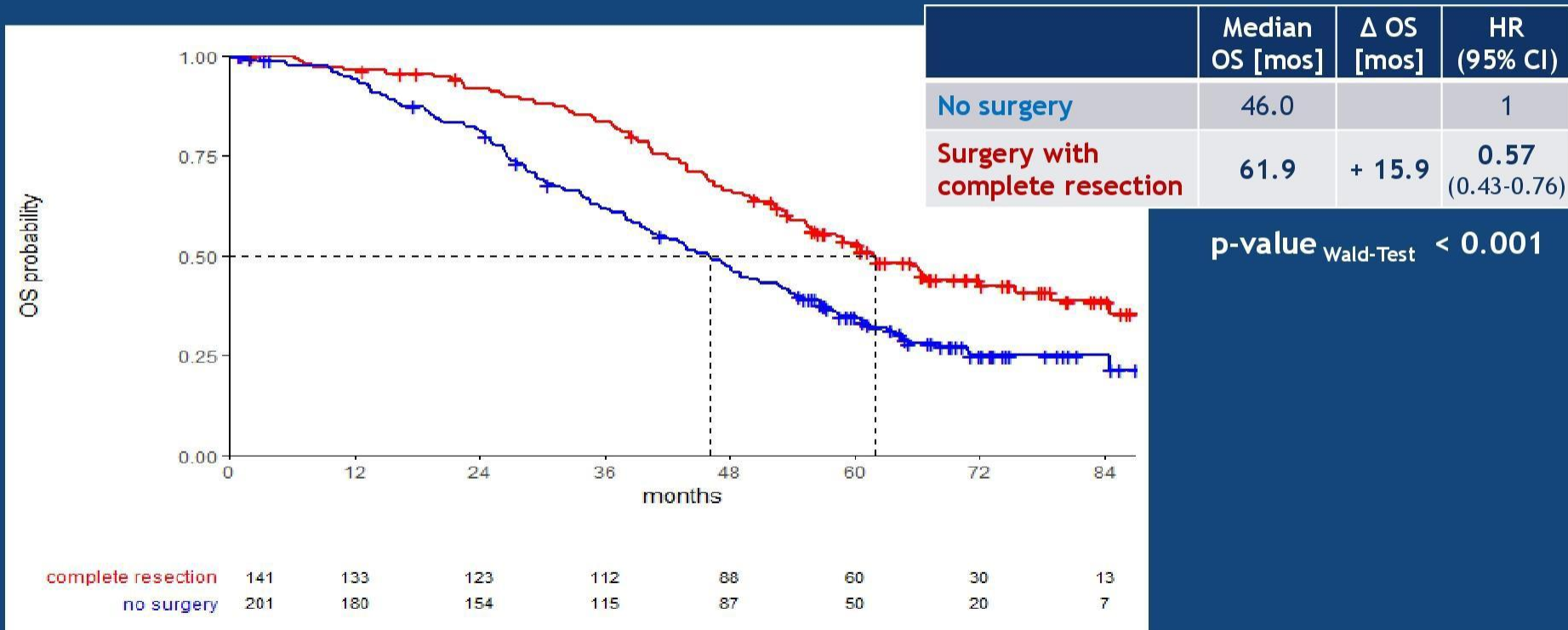
Prolongar la supervivencia global

Mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento

Optimizar la calidad de vida de la paciente



AGO DESKTOP III: post hoc Subgroup analysis (impact of complete resection – cohort with incomplete resection excluded)



OPCIONES DE TRATAMIENTO SISTEMICO EN LA RECAÍDA

Pacientes no candidatas a Platino

- Monoterapia sin platino
- **Monoterapia sin platino +antiangiogénico**
- QT combinada sin platino

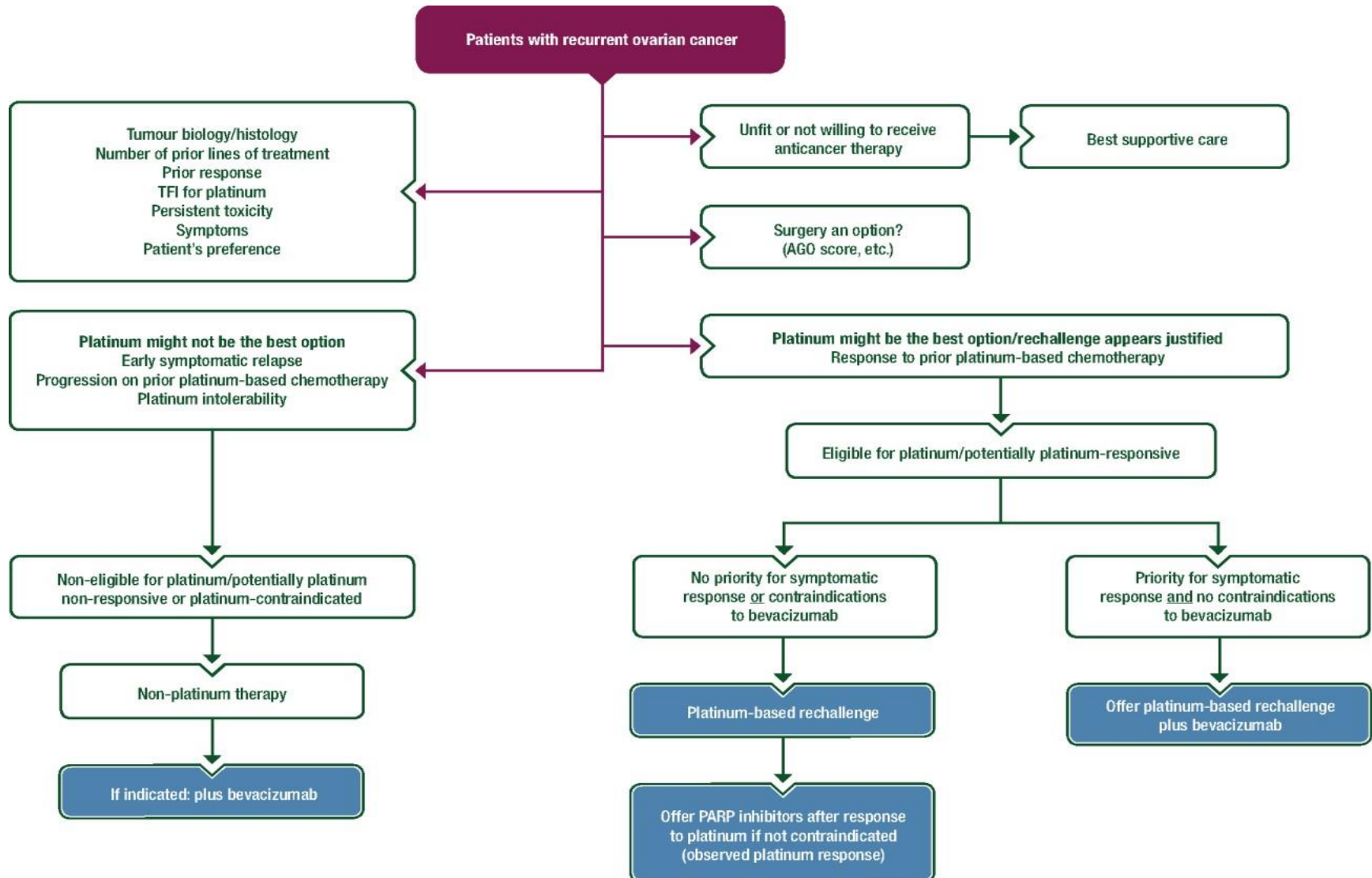
Pacientes candidatas a platino

(ILP >6-12m)

- QT combinada con platino
- **QT combinada con platino + antiangiogénico**
- **QT combinada con platino+ Inhibidor de PARP**



CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE: Algoritmo de tratamiento (Consenso ESMO-ESGO 2019)



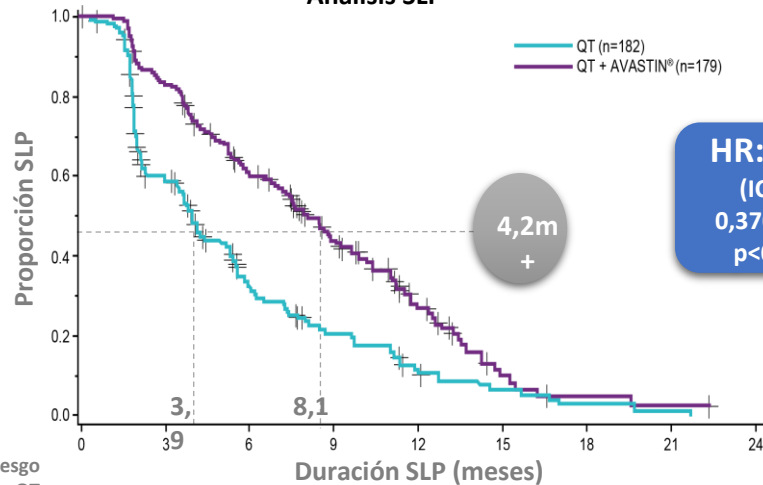


¿Mantenimiento en
recaída?

- Sensibilidad a Platino
- Histología
- Estado mutacional BRCA
- Líneas previas
- Toxicidad previa
- Factores de la paciente

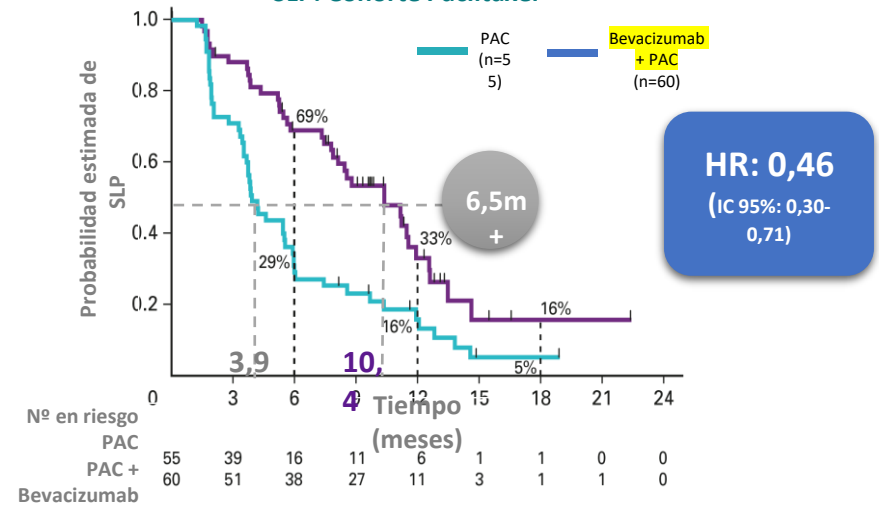
RECAÍDA PLATINO RESISTENTE AURELIA (QT + antiangiogénico)

Análisis SLP¹



Nº en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
QT	182	89	38	21	10	5	2	1	0
QT + Bevacizumab	179	134	89	52	23	6	2	1	0

SLP: Cohorte Paclitaxel¹



Nº en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
PAC	55	39	16	11	6	1	1	0	0
PAC + Bevacizumab	60	51	38	27	11	3	1	1	0

*Análisis retrospectivo por CRI (Comité de Revisión Independiente) para confirmación de la SLP. Incluidos los datos radiológicos recogidos hasta la fecha de la progresión de la enfermedad evaluada por el investigador o la fecha de corte clínico [mediana de duración del seguimiento: 13,9 meses (brazo QT) vs. 13,0 meses (brazo de Bevacizumab + QT)²], lo que antes ocurriría.¹

1. Amreen Husain et al. J Clin Oncol. Phase III Trial J Clin Oncol. 2014, 32:1302-1308.

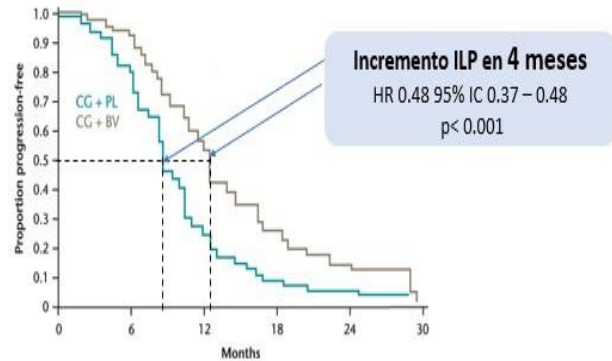
PAC: paclitaxel; SLP: supervivencia libre de progresión; QT: quimioterapia; HR: hazard ratio.

1. Poveda AM, et al. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3836-8.

RECAÍDA PLATINOSENSIBLE QT combinada con antiangiogénico)

OCEANS:

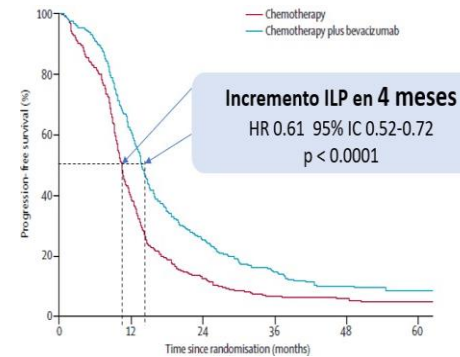
✓CB-GEM-BEV seguido de BEV de mantenimiento vs CB-GEM



Aghajanian C. Clin Oncol 2012
Aghajanian c. Gynecol Oncol. 2014
Aghajanian C. Gynecol Oncol 2015

GOG-213:

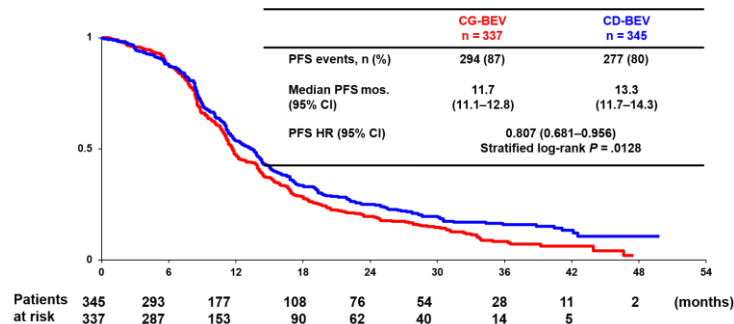
✓CB-TX-BEV seguido de BEV de mantenimiento vs CB-TX



Robert L. Coleman. Lancet. 2017

AGO-OVAR 2.21

CB-Gem-BEV vs CB-DLP-BEV



DESARROLLO DE IPARPS EN RECAÍDA

Mantenimiento tras respuesta a QT con platino

- **Olaparib: Estudio 19 y SOLO2**
- **Niraparib: ENGOT-OV16 NOVA**
- **Rucaparib: ARIEL3**

Tratamiento en monoterapia tras múltiples líneas

- *Olaparib: Estudio 42 y SOLO3*
- **Rucaparib: Estudio 10 y ARIEL3**
- *Niraparib: QUADRA*

OLAPARIB: STUDY19 y SOLO2

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer

Jonathan Ledermann, M.D., Philipp Harter, M.D., Charlie Gourley, M.B., Ph.D.,
Michael Friedlander, M.B., Ph.D., Ignace Vergote, M.D., Ph.D.,
Gordon Rustin, M.D., Clare Scott, M.B., Ph.D., Werner Meier, M.D., Ph.D.,
Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Tamar Safra, M.D., Daniela Matei, M.D.,
Euan Macpherson, M.Sc., Claire Watkins, M.A., M.Sc., James Carmichael, M.D.,
and Ursula Matulonis, M.D.



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

Jonathan Ledermann, Philipp Harter, Charlie Gourley, Michael Friedlander, Ignace Vergote, Gordon Rustin, Clare L Scott, Werner Meier, Ronnie Shapira-Frommer, Tamar Safra, Daniela Matei, Anitra Fielding, Stuart Spencer, Brian Dougherty, Maria Orr, Darren Hodgson, J Carl Barrett, Ursula Matulonis



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

*Eric Pujade-Lauraine, Jonathan A Ledermann, Frédéric Selle, Val Gebski, Richard T Penson, Amit M Oza, Jacob Korach, Tomasz Huzarski, Andrés Poveda, Sandro Pignata, Michael Friedlander, Nicoletta Colombo, Philipp Harter, Keiichi Fujiwara, Isabelle Ray-Coquard, Susana Banerjee, Joyce Liu, Elizabeth S Lowe, Ralph Bloomfield, Patricia Pautier, the SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators**

OLAPARIB: STUDY19. SLP en función del estado mutacional de BCRA

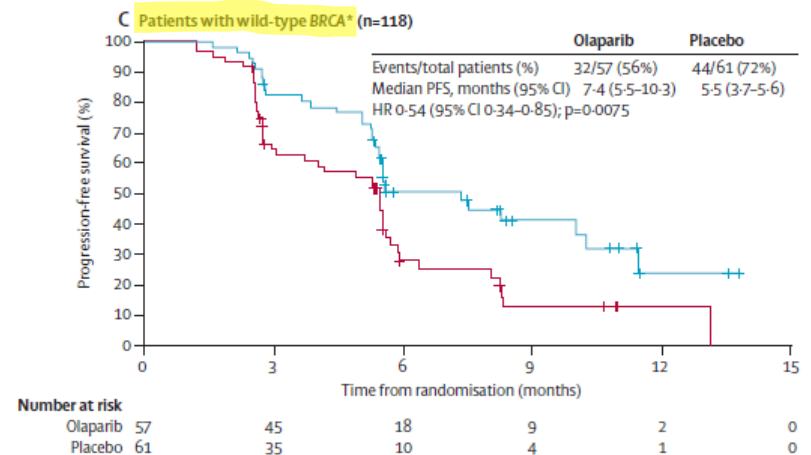
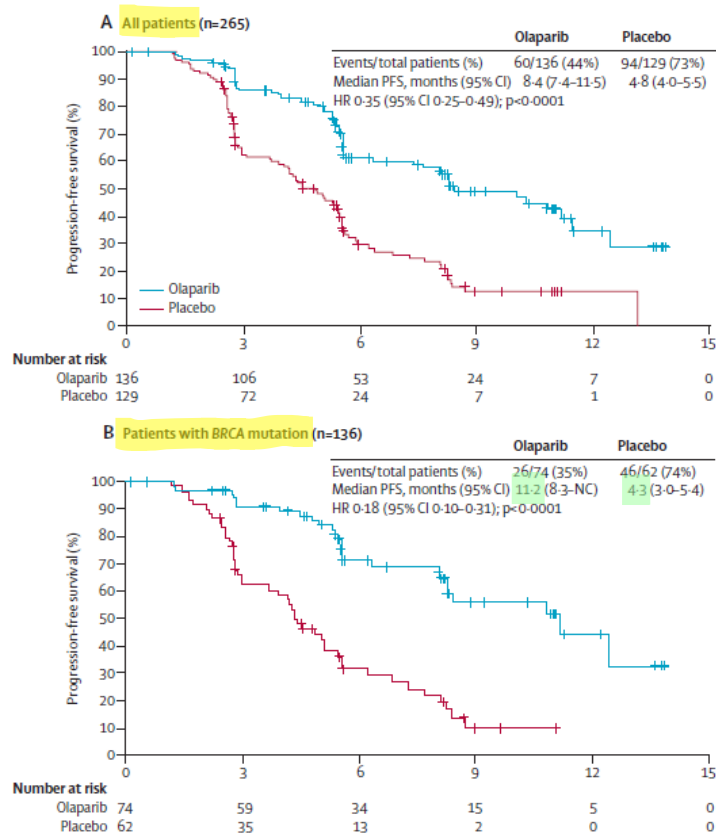


Figure 2: Progression-free survival in all patients and according to BRCA mutation status
 NC=not calculable. PFS=progression-free survival. *Wild-type BRCA includes patients with no known BRCA mutation and those with a BRCA mutation of unknown significance.

OLAPARIB: SOLO2. Supervivencia Libre de Progresión

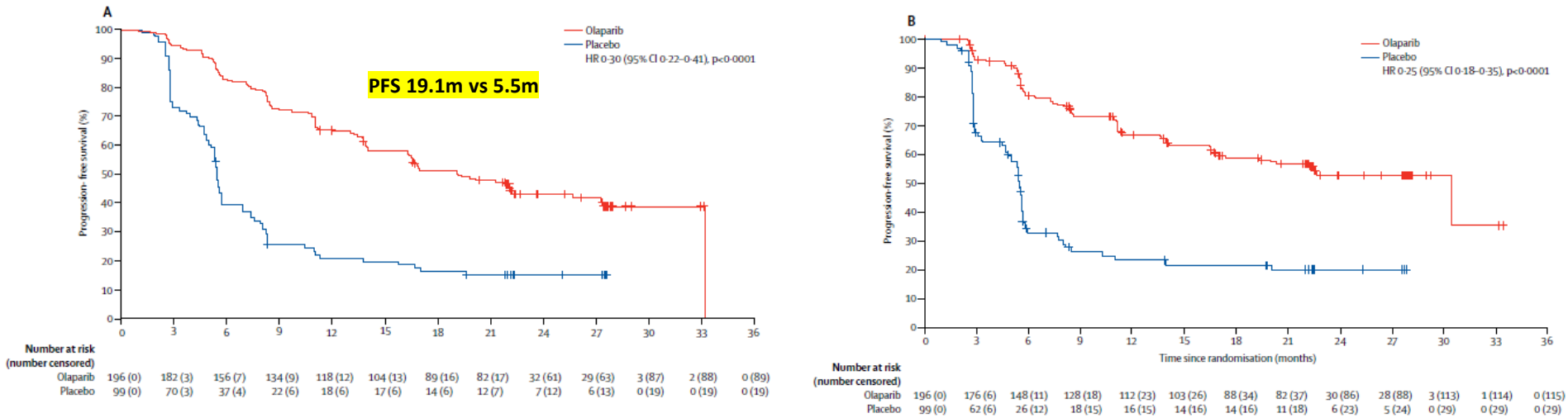
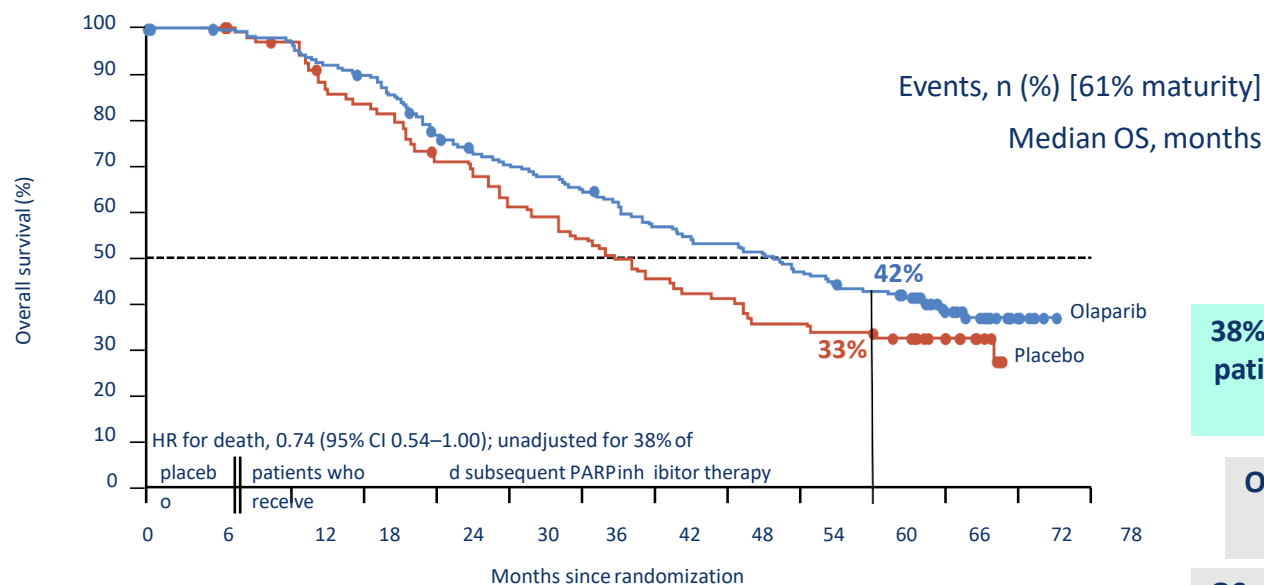


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival by (A) investigator assessment and (B) blinded independent central review
HR=hazard ratio.

SOLO2: análisis final de Supervivencia Global

Incremento en 12.9 meses en SG



Olaparib (N=196)	Placebo (N=99)
116 (59)	65 (66)
51.7	38.8
HR 0.74	
95% CI 0.54–1.00; P=0.0537	

38% of placebo patients and 10% of olaparib patients received subsequent PARP inhibitor therapy*

OS analysis per eCRF in the full analysis set[†]

HR 0.70 (95% CI 0.52–0.96)

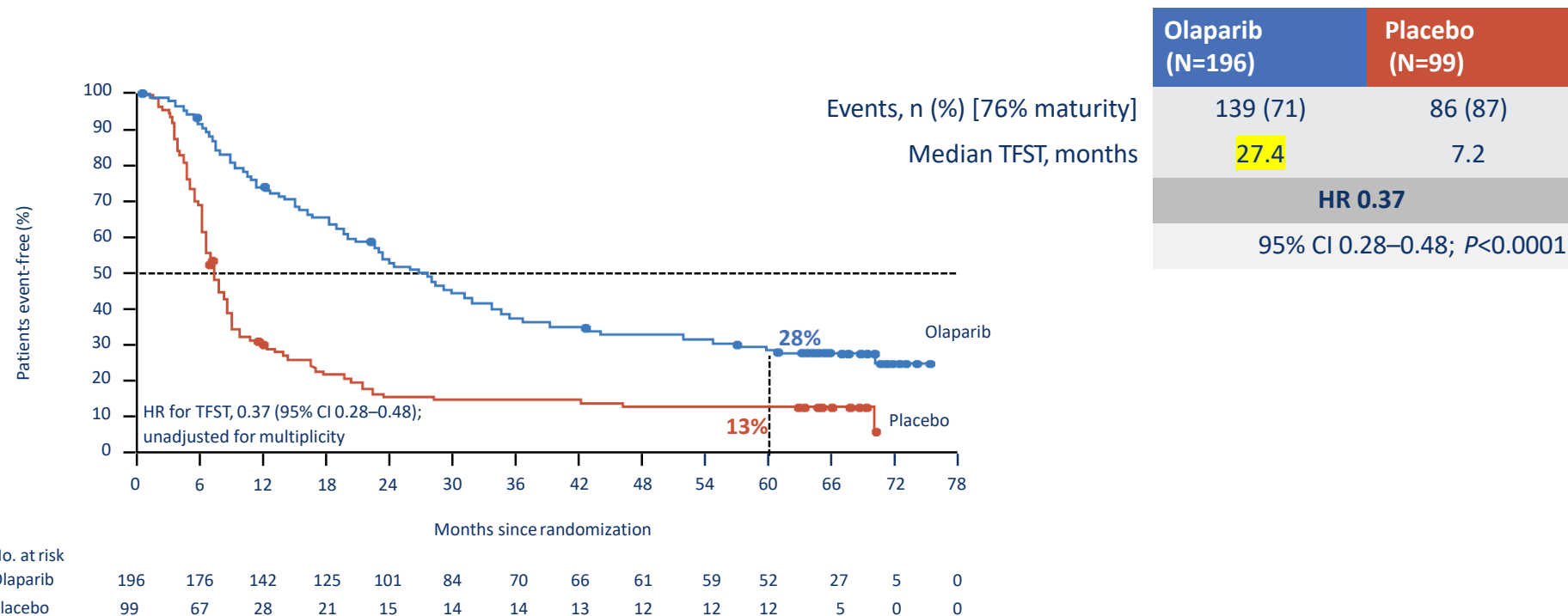
OS analysis in the Myriad gBRCAm subgroup[†]

HR 0.71 (95% CI 0.52–0.97)

*According to medical review of PARP inhibitor use; [†]Not adjusted for multiplicity
CI, confidence interval

SOLO2: tiempo hasta el siguiente tratamiento

A los 5a, 28% de las pacientes con olaparib vs 13% de las pacientes con placebo estaban vivas y no habían recibido otro tratamiento



NIRAPARIB: NOVA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer

M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt, A.M. Oza, S. Mahner, A. Redondo, M. Fabbro, J.A. Ledermann, D. Lorusso, I. Vergote, N.E. Ben-Baruch, C. Marth, R. Mądry, R.D. Christensen, J.S. Berek, A. Dørum, A.V. Tinker, A. du Bois, A. González-Martín, P. Follana, B. Benigno, P. Rosenberg, L. Gilbert, B.J. Rimel, J. Buscema, J.P. Balser, S. Agarwal, and U.A. Matulonis, for the ENGOT-OV16/NOVA Investigators*

RUCAPARIB: ARIEL3

Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

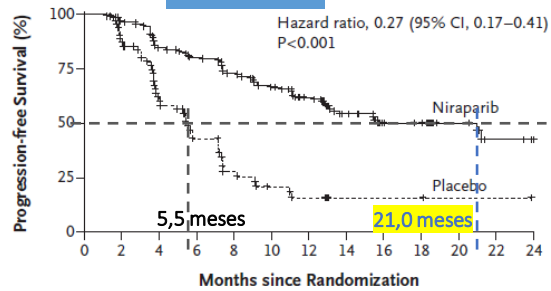


Robert L Coleman*, Amit M Oza, Domenica Lorusso, Carol Aghajanian, Ana Oaknin, Andrew Dean, Nicoletta Colombo, Johanne I Weberpals, Andrew Clamp, Giovanni Scambia, Alexandra Leary, Robert W Holloway, Margarita Amenedo Gancedo, Peter C Fong, Jeffrey C Goh, David M O'Malley, Deborah K Armstrong, Jesus Garcia-Donas, Elizabeth M Swisher, Anne Floquet, Gottfried E Konecny, Iain A McNeish, Clare L Scott, Terri Cameron, Lara Maloney, Jeff Isaacson, Sandra Goble, Caroline Grace, Thomas C Harding, Mitch Raponi, James Sun, Kevin K Lin, Heidi Giordano, Jonathan A Ledermann*, on behalf of the ARIEL3 investigators†

NIRAPARIB: NOVA. PFS

A Germline BRCA Mutation

gBRCAmut

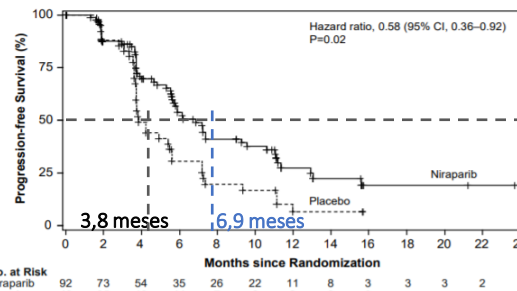


No. at Risk

Niraparib	138	125	107	98	89	79	63	44	28	26	16	3	1
Placebo	65	52	34	21	12	8	6	2	2	2	1	1	0

Non-gBRCAmut/HRD-

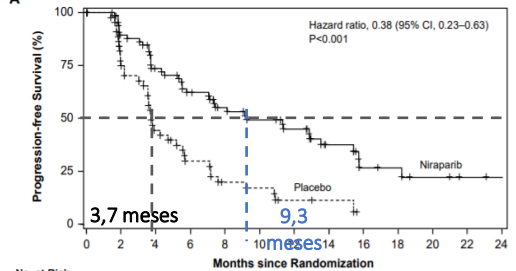
C



No. at Risk	92	73	54	35	26	22	11	8	3				
Niraparib	42	35	19	11	7	6	2	2	0				
Placebo										3	3	2	1

Non-gBRCAmut/HRD+/BRCAwt

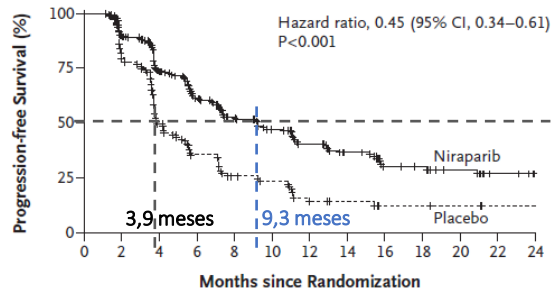
A



No. at Risk	71	58	46	38	29	25	21	12	7	6	4	2	1
Niraparib	44	32	19	12	7	6	3	2	0				
Placebo													

C No Germline BRCA Mutation

Non-gBRCAmut

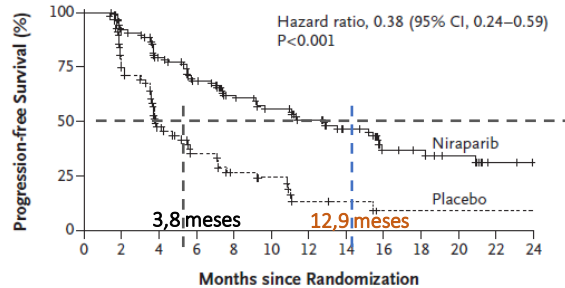


No. at Risk

Niraparib	234	188	145	113	88	75	57	41	23	21	16	7	3
Placebo	116	88	52	33	23	19	10	8	4	4	3	1	1

Non-gBRCAmut/HRD+

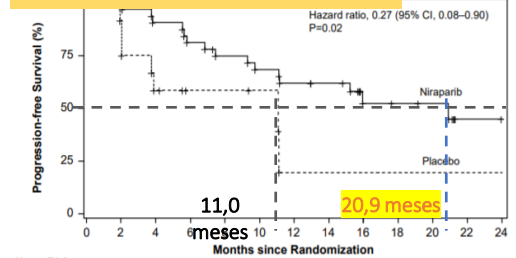
B No Germline BRCA Mutation with HRD Positivity



No. at Risk

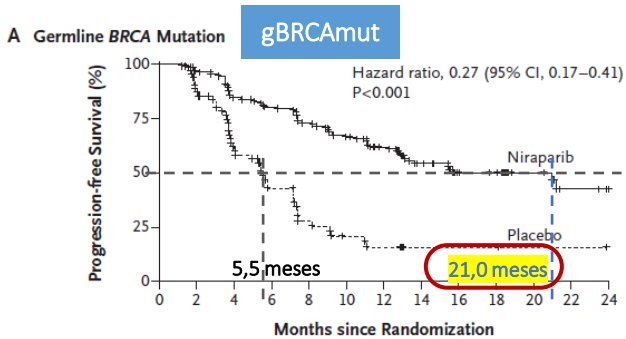
Niraparib	106	90	75	64	52	46	40	29	16	14	11	4	2
Placebo	56	41	26	16	11	9	4	3	1	1	1	1	1

Non-gBRCAmut/HRD+/BRCAmut



No. at Risk	35	32	29	26	23	21	19	17	9	8	7	2	1
Niraparib	12	9	7	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1
Placebo													

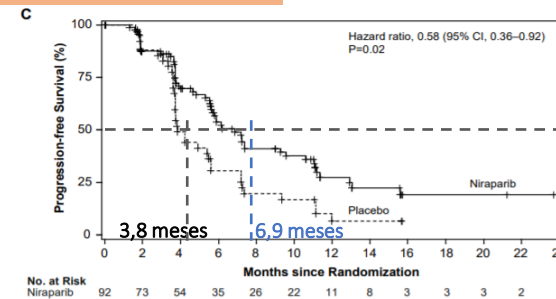
NIRAPARIB: NOVA. PFS



No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	138	125	107	98	89	79	63	44	28	26	16	3	1
Placebo	65	52	34										

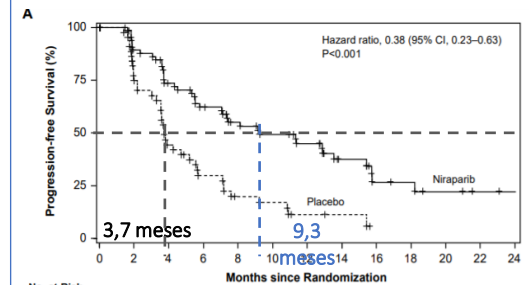
Non-gBRCAmut/HRD-



No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	92	73	54	35	26	22	11	8	3	3	2	1	
Placebo	42	35	19	11	7	6	2	2	0				

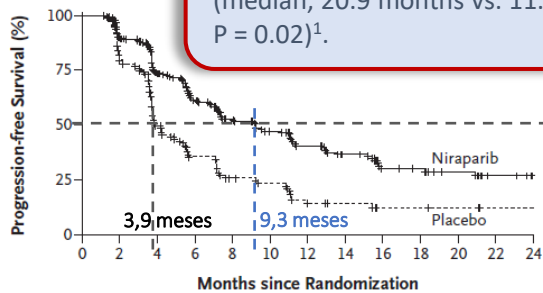
Non-gBRCAmut/HRD+/BRCAwt



No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	71	58	46	38	29	25	21	12	7	6	4	2	1
Placebo	44	32	19	12	7	6	3	2	0				

C No Germline *BRCA* Mutation



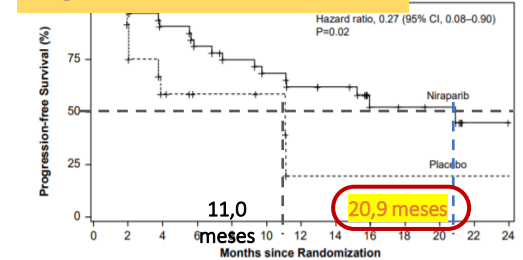
No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	234	188	145	113	88	75	57	41	23	21	16	7	3
Placebo	116	88	52	33	23	19	10	8	4	4	3	1	1

No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	106	90	75	64	52	46	40	29	16	14	11	4	2
Placebo	56	41	26	16	11	9	4	3	1	1	1	1	1

Non-gBRCAmut/HRD+/BRCAwt



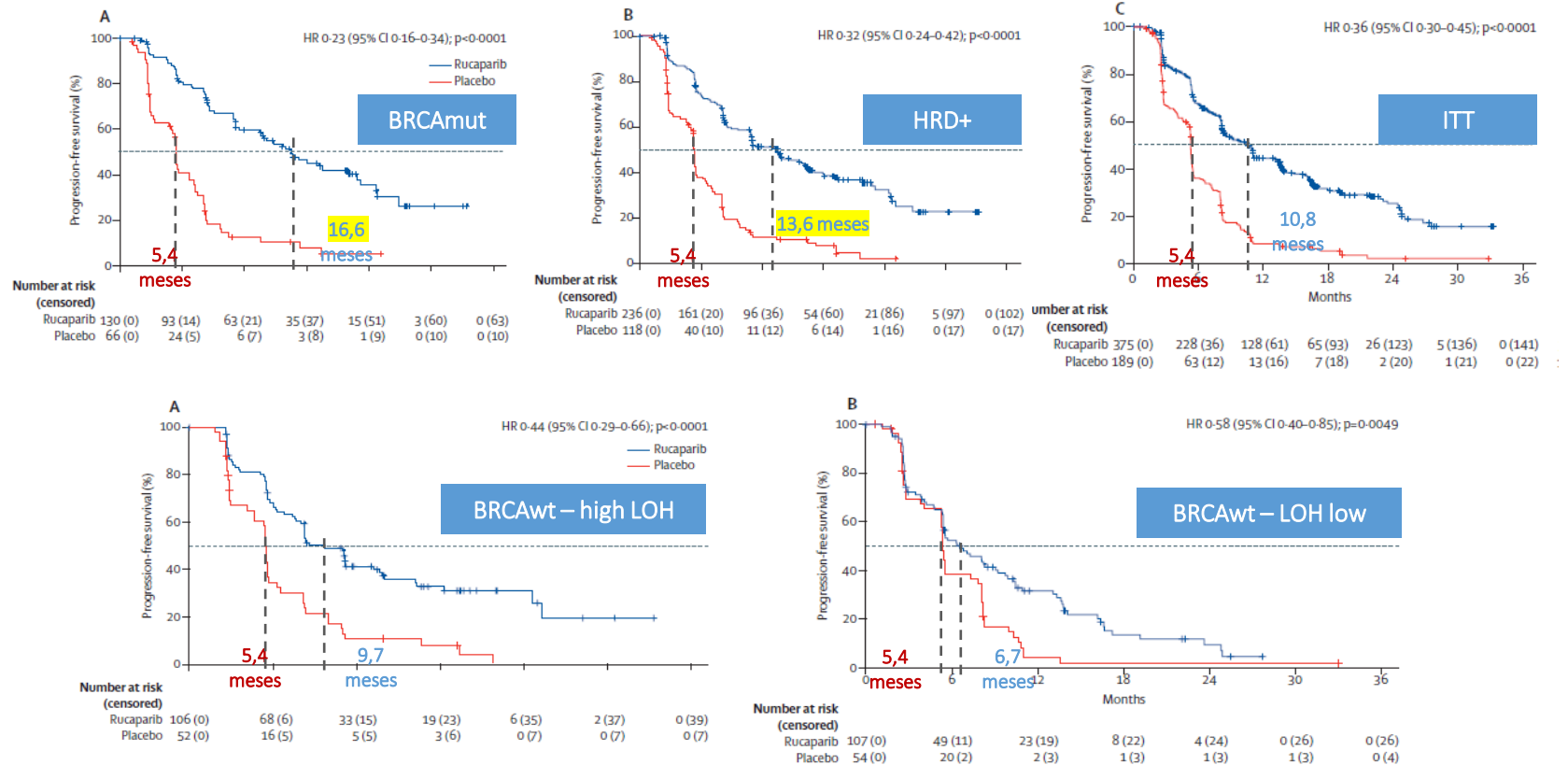
No. at Risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Niraparib	35	32	29	26	23	21	19	17	9	8	7	2	1
Placebo	12	9	7	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1

Patients with HRDpositive tumors and a *BRCA* somatic mutation had a similar reduction in the risk of disease progression as that in the g*BRCA* cohort (median, 20.9 months vs. 11.0 months; hazard ratio, 0.27; 95% CI, 0.08 to 0.90; P = 0.02)¹.

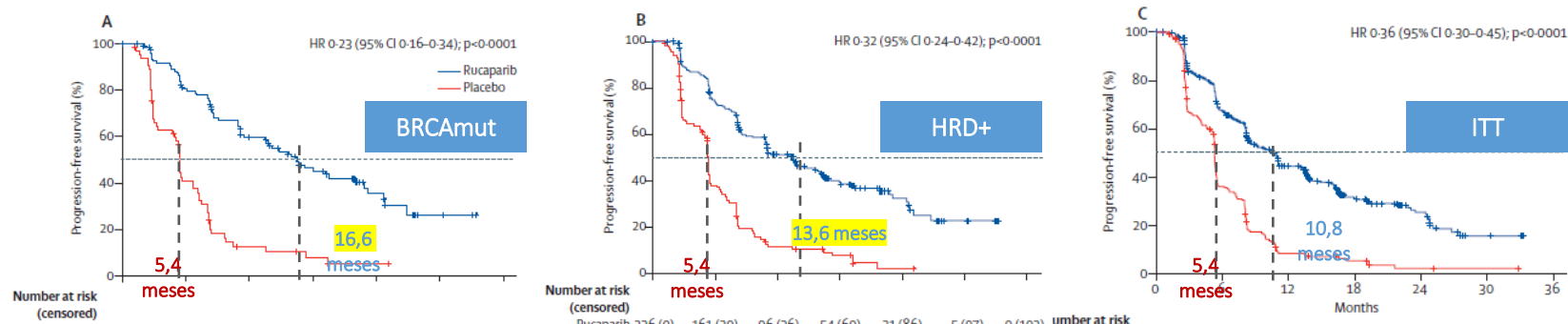
RUCAPARIB: ARIEL3

Investigator-assessed PFS

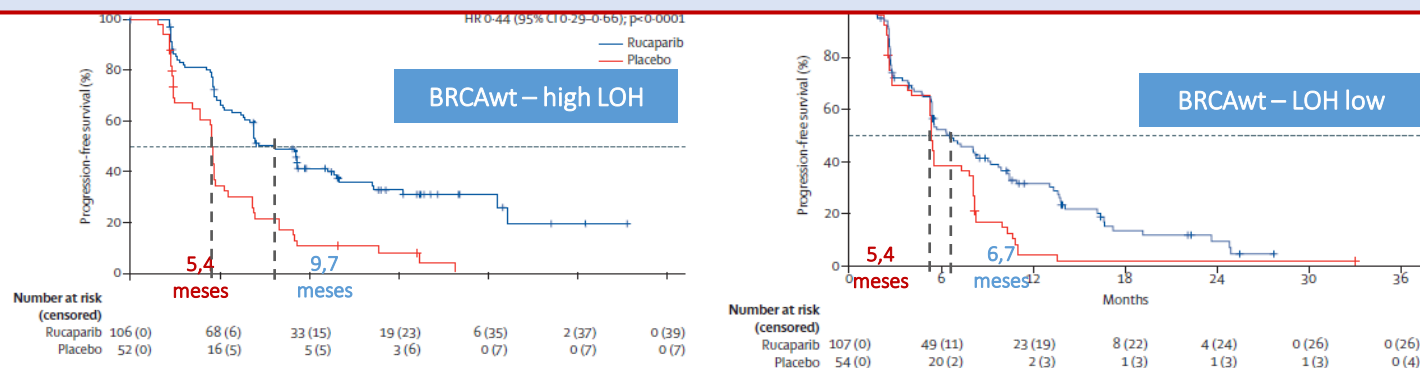


Adaptada de [1] Coleman, RL et al, Lancet 2017.

RUCAPARIB: ARIEL3 (Investigator-assessed PFS)

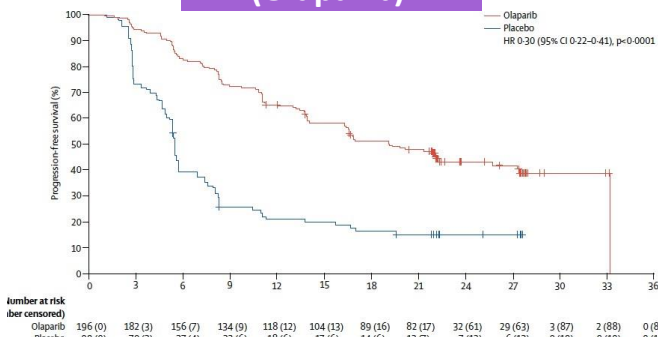


Results from ARIEL2 in the treatment setting and ARIEL3 in the maintenance setting demonstrate that although HRD and genomic LOH can be an informative tool for clinicians making treatment decisions for patients with *BRCA* wild-type-associated platinum-sensitive ovarian carcinoma, the biomarker does not appear to be sufficiently precise to predict absence of benefit on an individual basis.



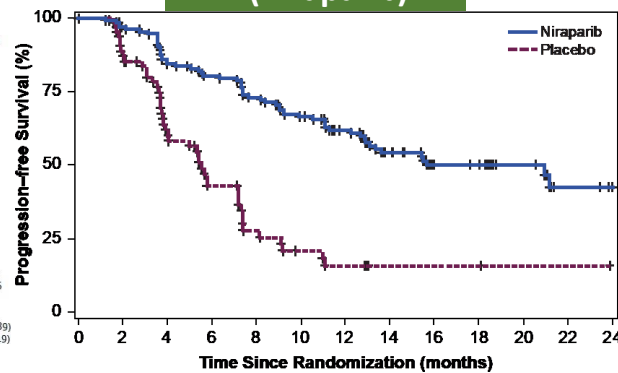
MANTENIMIENTO CON iPARP DESPUES DE PLATINO EN RECAIDA BRCAmut (SLP)

¹SOLO-2 (Olaparib)



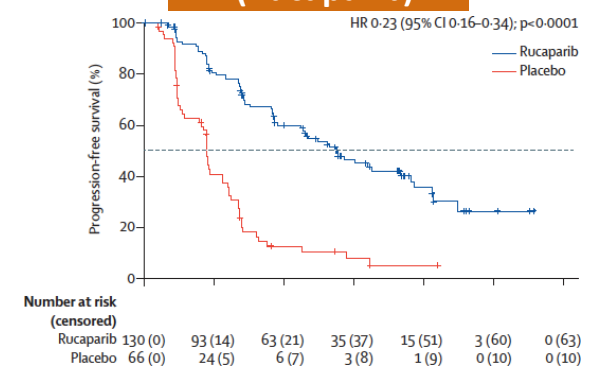
19.1 vs 5.5 months
HR 0.3 (95% CI: 0.22-0.41)

²NOVA (Niraparib)



21.0 vs 5.5 months
HR 0.27 (95% CI: 0.17-0.41)

³ARIEL-3 (Rucaparib)



16.6 vs 5.4 months
HR 0.23 (95% CI: 0.16-0.34)

MANTENIMIENTO CON iPARP

Toxicidad Grado > 3

	Olaparib (SOLO-2)	Niraparib (NOVA)	Rucaparib (ARIEL 3)
Discontinuation	11%	14.7%	13.4%
Dose reduction	25%	66.5%	54.6%
Related SAE	17.9%	16.9%	-
Nausea/vomiting	2.6%	3%	7.8%
Fatigue	4.1%	8%	6.7%
Anemia	19.5%	25 %	18.8%
Thrombocytopenia	1%	33 %	5.1%
Neutropenia	5.1%	19%	6.7%
Hypertension	-	8.2%	-
GOT/GPT	-	-	10.5%
MDS	4 (2.1%)	5 (1.4%)	3 (0.8%)

¡PARPS: EFECTOS ADVERSOS

- Especial atención a:
 - Olaparib: anemia (G3-4 en 19.5%)
 - Niraparib: toxicidad hematológica. Trombopenia (60%, G3-4 en el 33%)
 - Rucaparib: hipertransaminemia (38%, G3-4 en el 10.5%)
- *Síndrome mielodiplásico*: poco frecuente y difícil identificar la relación de causalidad
- En general leves/moderados fácilmente manejables : astenia, náuseas, diarrea, anemia, neutropenia... **¡PERO OJO CON ESTO!**



CONCLUSIONES

- ✓ La recaída del cáncer de ovario es una situación compleja.
- ✓ La respuesta previa al platino influye en la estrategia terapéutica.
- ✓ Los tratamientos de mantenimiento mejoran la respuesta a la QT.
- ✓ El mantenimiento con iPARP beneficia a las pacientes con cáncer de ovario de alto grado recurrente sensible a platino, con una toxicidad manejable.
- ✓ La magnitud del beneficio es mayor en las pacientes con mutación en BRCA.
- ✓ El objetivo del tratamiento debe ser mejorar la supervivencia y la calidad de vida.
- ✓ Importante optimizar el manejo de los efectos adversos.

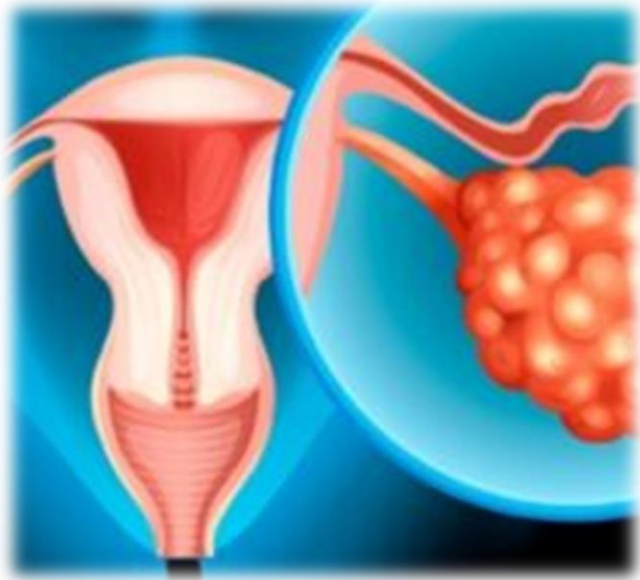
PERSPECTIVAS

Desarrollo en combinaciones (antiangiogénicos, inmunoterapia, quimioterapia, otros iPARP, ...).

Momento óptimo del tratamiento con iPARP mas allá de la 1ª línea y recaída platino sensible: retratamiento, enfermedad platino resistente...

Desarrollo y validación de biomarcadores predictivos de respuesta a los iPARP, sobre todo en pacientes sin mutación en BRCA.

Identificación de mecanismos de resistencia.



Gracias

Cristina López

cris.lopezlop@gmail.com

ORGANIZA:



WEBINAR III JORNADA ONCOFARMA

Actualización en Cáncer de Ovario