

Basurto, 14 de marzo de 2019

Avances en el tratamiento del Cáncer de Ovario “Recaída platino sensible”

Dra M^a Jesús Rubio Pérez
H.U.Reina Sofía. Córdoba

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Título de la presentación: **“Avances en el tratamiento del Cáncer de Ovario “Recaída platino sensible”**

Autor: M^a Jesús Rubio Pérez

- Declaro no tener ningún conflicto de interés.
- Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de interés:

Consulting and Advisory role: Pharmamar, Astra Zeneca, Tesaro, Clovis, Roche

Introducción:

- El cáncer de ovario es una enfermedad devastadora. Es la principal causa de muerte por tumores malignos ginecológicos en el mundo occidental.
- Aunque los resultados del tratamiento primario han mejorado gradualmente, la mayoría de las mujeres tendrá una recaída y morirán de su enfermedad.
- El tratamiento estándar en primera línea es: Citorreducción óptima seguida de quimioterapia basada en platino (+/- bevacizumab)
- La supervivencia global no ha cambiado en los últimos 30 años

Introducción:

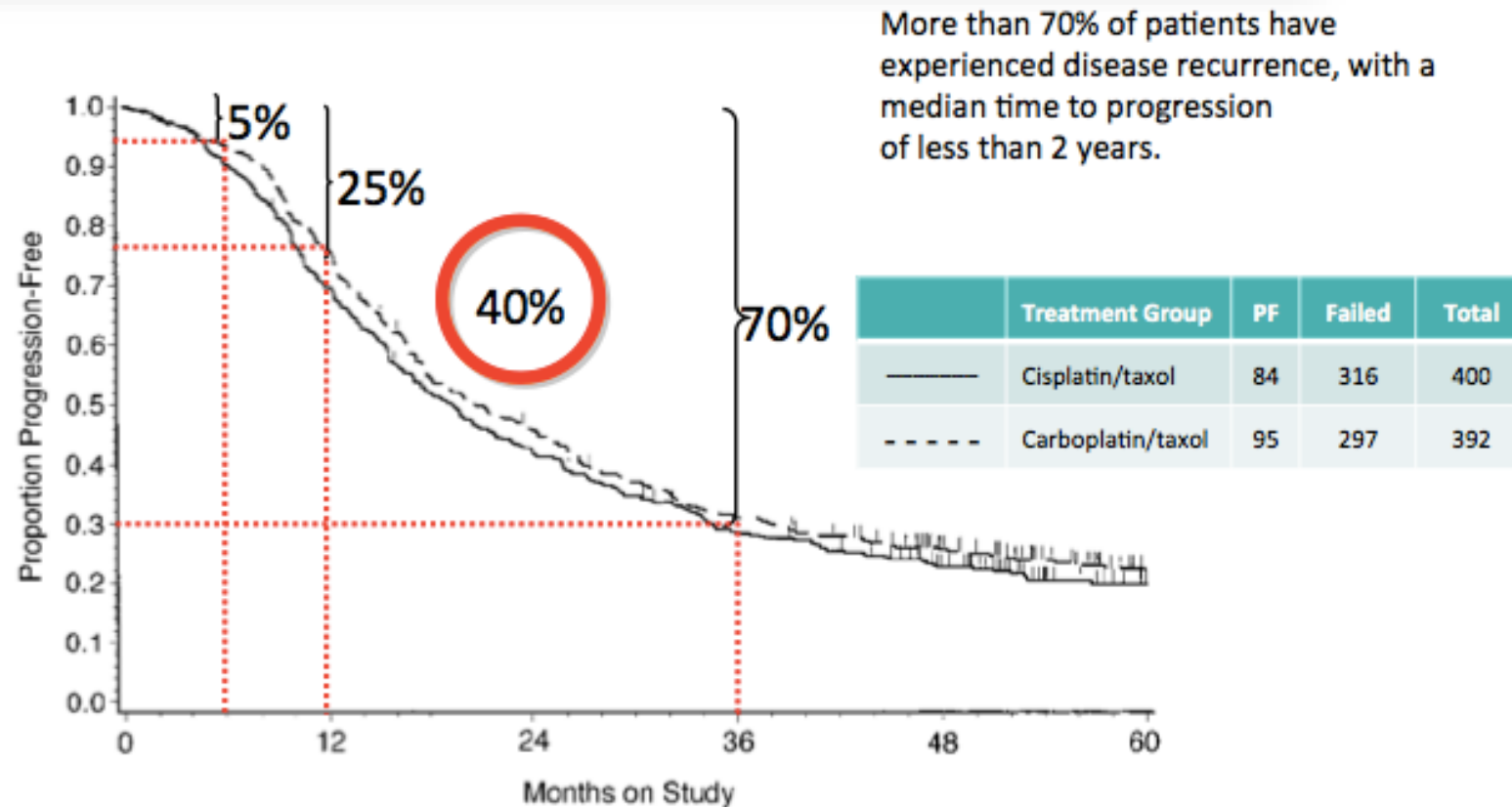
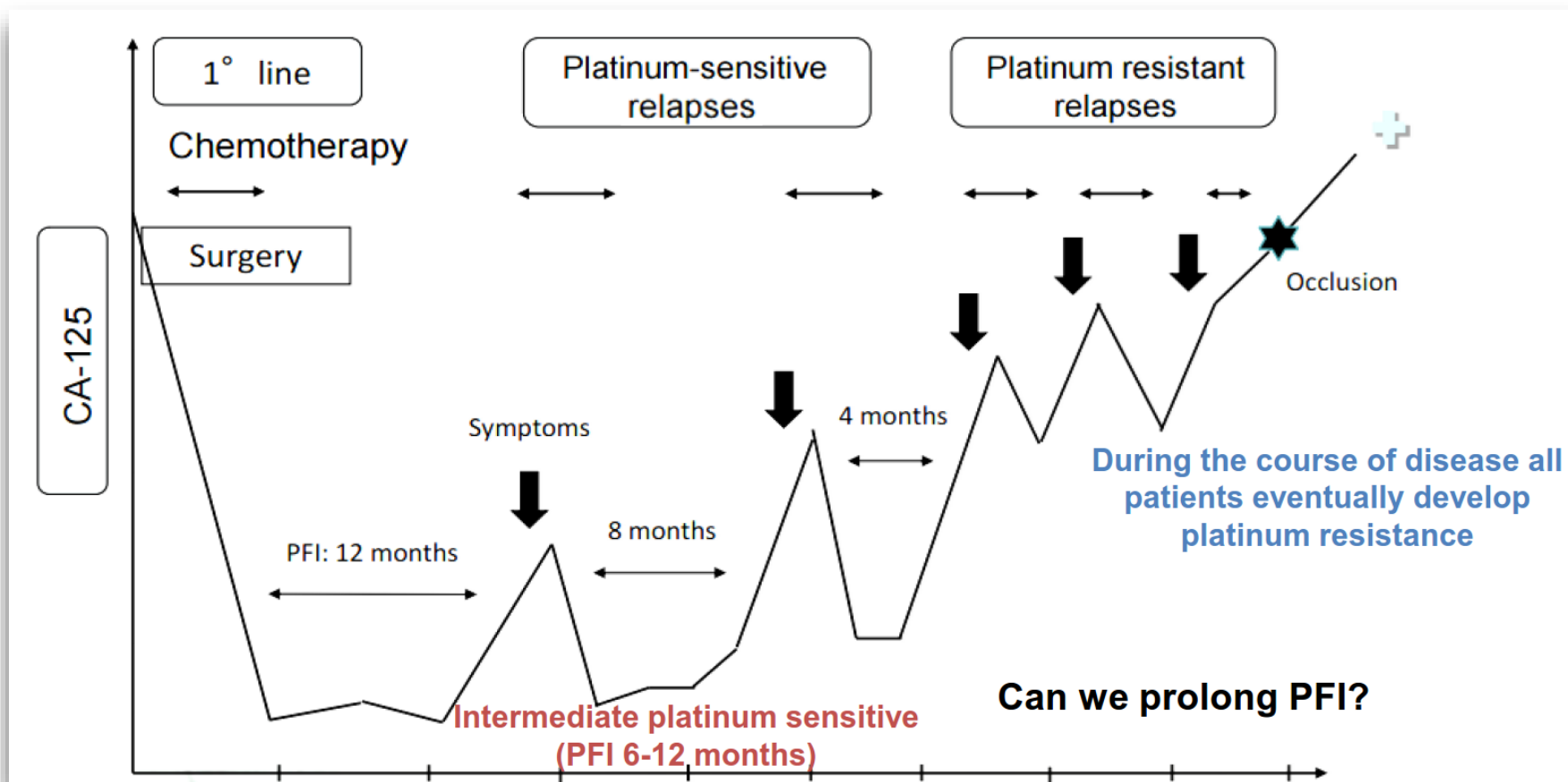


Fig 1. Progression-free survival by treatment group.

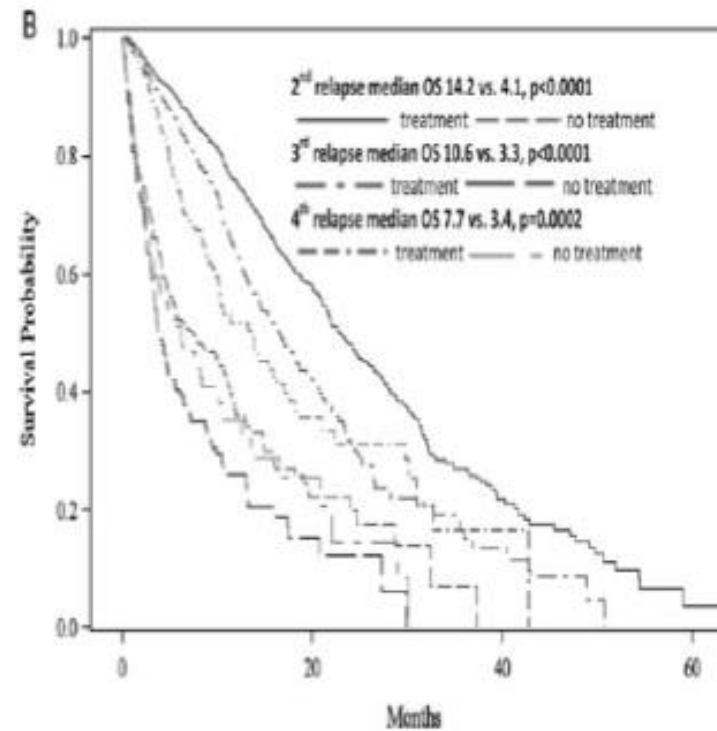
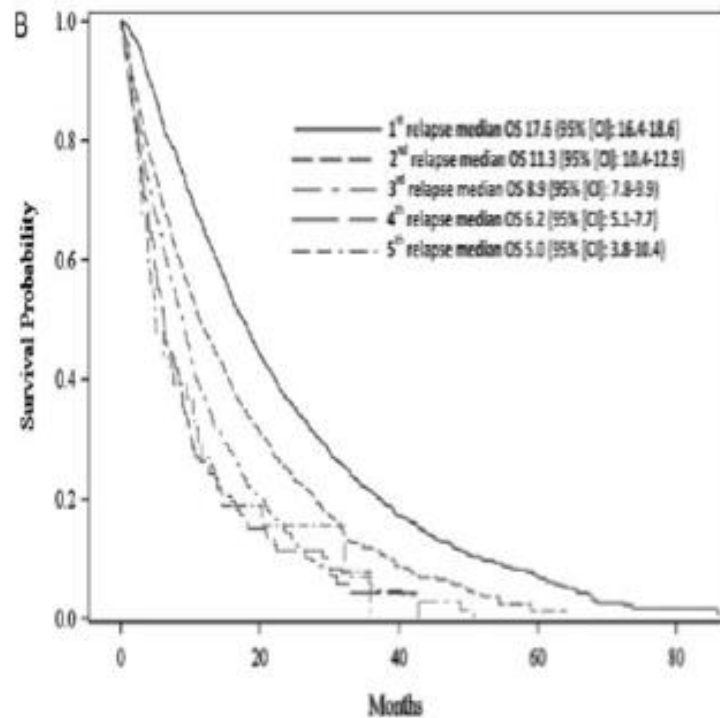
Introducción:

Cáncer de Ovario: Una enfermedad “crónica” con multiples recidivas



Introducción:

Prognosis After Relapse: AGO-OVAR Meta-Database 1620 pts with documented therapy for relapse



Benefit up to 5th line of chemotherapy!

¿Cuál es el reto actual en la recaída de CO?

- *Qué Sabemos...*

- ✦ El cáncer epitelial de ovario es una **enfermedad heterogénea** que consiste en una amplia variedad de tipos histológicos con diversas alteraciones moleculares.
- ✦ Actualmente hay **muchas opciones terapéuticas** para mujeres con enfermedad recurrente.
- ✦ El ***reto actual*** en el manejo del cáncer de ovario es “definir” la **secuencia óptima** de los fármacos disponibles.

Criterios para Seleccionar a la paciente con ROC:

- Bordes del tumor
- Comportamiento biológico del tumor



- Resultado según la cirugía citorreductora más reciente

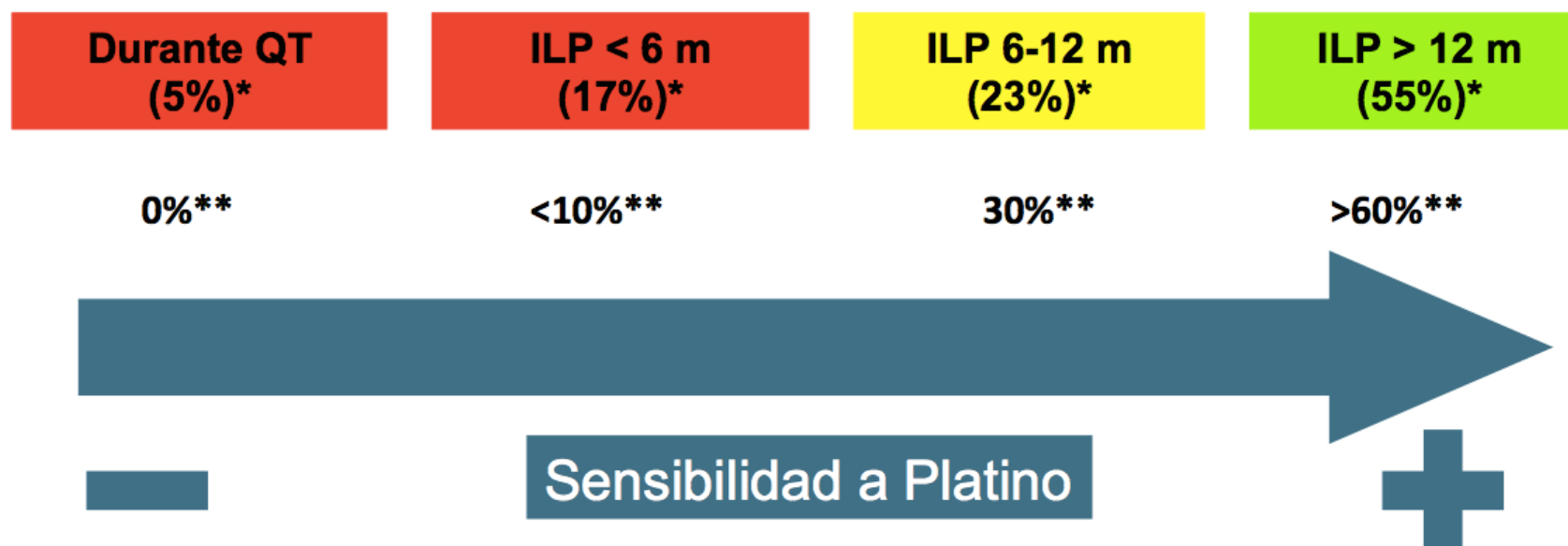
- Si
- No
- Desconocido

- Neurotoxicidad
- Hipersensibilidad
- Hematotoxicidad

- Anti-VEGF
- PARP inh

Tratamientos Guiados Según el ILP:

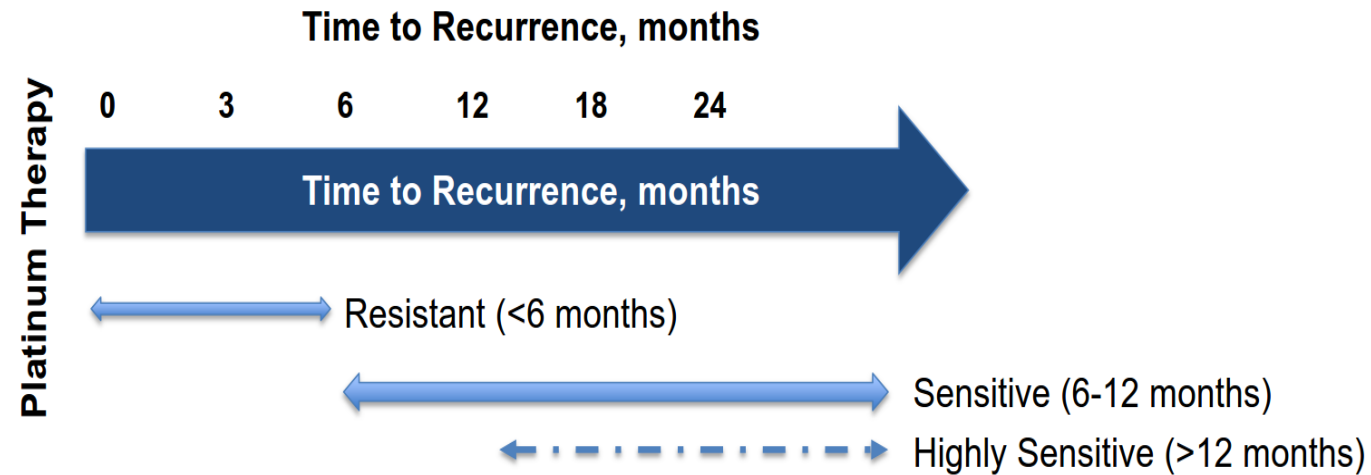
Según el Tiempo transcurrido desde el último ciclo con “platino” hasta la progresión



*Du Bois, et al. Cancer 2009, **Colombo PE, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2014

Tratamientos Guiados Según el ILT:

Platinum Sensitivity (Treatment-Free Interval)



Treatment-Free Interval (TFI)

- TFIp (platinum)
- TFI_{np} (non-platinum), TFI_b (biological agent to be specified)

Recientemente.....

Tratamiento de la recaída cuando la opción es **NO** platino

Tratamiento de la recaída cuando la opción es **NO** platino

¿Juega algún papel la Cirugía en la recaída??

Tratamiento quirúrgico de la recaída??

¿Cuál es el beneficio de la citorreducción secundaria?

Ensayo Desktop III

- Confirma beneficio en PFS (aumento >5 meses en la mediana)
- Ausencia de beneficio si la citorreducción no es completa

Selección de pacientes

- 1ª recaída, ILP > 6 meses
- PS 0
- Ascitis < 500 ml
- R0 en primera cirugía

RO en > 70%

- PET-TC sin enf. supradiafragmática
- Q el cirujano piense que es posible R0: ¿laparoscopia?

RO en %

Tratamiento quirúrgico de la recaída??

Conclusions

- Secondary cytoreduction was **NOT** associated with an improvement in either OS or PFS compared to no surgery in this population
- Optimal surgical resection (R0) was 68% in the per protocol population and slightly lower than that reported in DESKTOP-III (72.5%, $P=0.27$)
 - R0 resection statistically improved PFS and OS relative to those with post-operative residual disease
 - However, relative to chemotherapy alone, R0 was not associated with better OS despite extending PFS
- High rate of adjuvant and maintenance bevacizumab use in GOG-0213 (84%)
 - Substantially higher than DESKTOP-III (~20%)

5th consenso para el tratamiento del Ca de ovario.

Tokio,nov/15

CONCLUSIONES

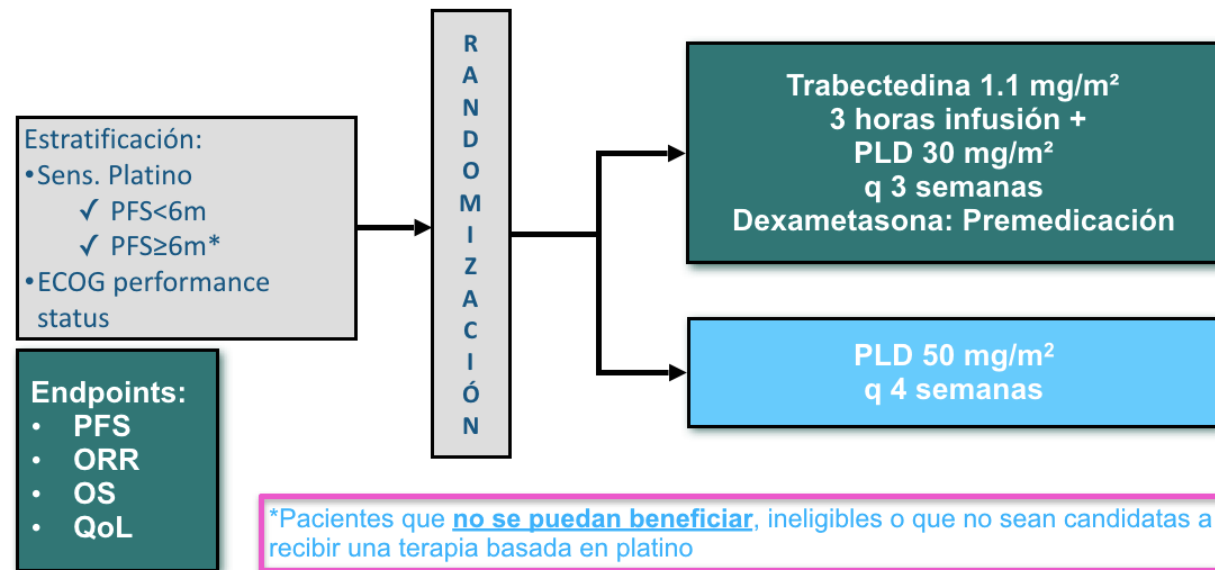
Que brazos control pueden ser considerados para ensayos en el tratamiento de la recaída

- **Tratamientos aceptados como brazo control**

1. *En pacientes donde el platino no es una opción el brazo control puede incluir un agente no platino solo en combinación como brazo control*
2. *La elección de los brazos de control para el subgrupo que puede recibir de platino debe ser apoyada por la evidencia e integrar predictores disponibles y la exposición previa que puede limitar la selección de nuevas líneas. esto incluye 3 brazos de control potenciales*
 - Combinación con platino
 - Combinación con platino+Antiangiogénico
 - Combinación con platino + mantenimiento con iPARP
3. *Existe un subgrupo(con comorbilidad/pte anciana)donde una terapia menos tóxica o el mejor tratamiento de soporte podría ser apropiado como brazo control*
4. *No Existe terapia efectiva probada para las recaídas solo por Ca125, asintomáticas*

Tratamiento de la recaída >6m cuando el platino **NO** es la opción: **OVA 301**

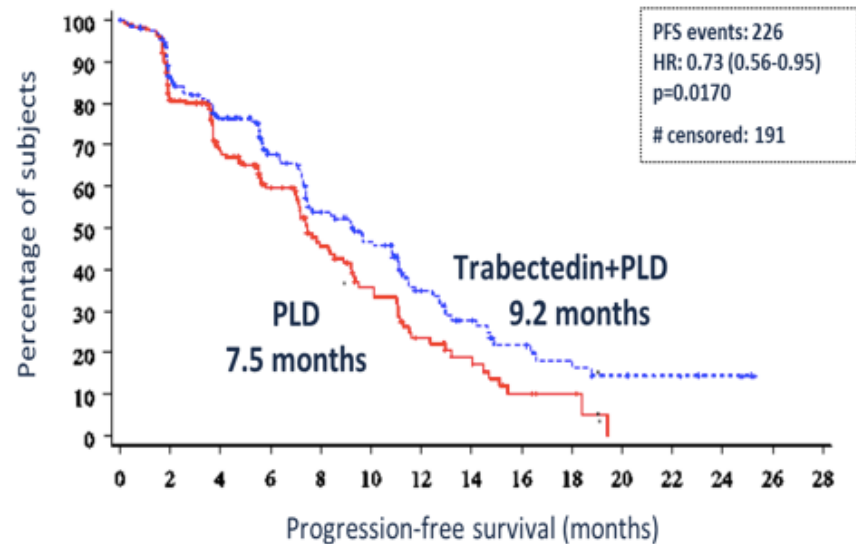
- ✦ Identificar la eficacia y seguridad de una combinación sin platino o taxano, para el tratamiento del cáncer de ovario recidivante.
- ✦ Diseñado para testar la hipótesis de que trabectedina en combinación con PLD, es más eficaz que PLD sola.



OVA 301. Resultados en la población con recaída >6m



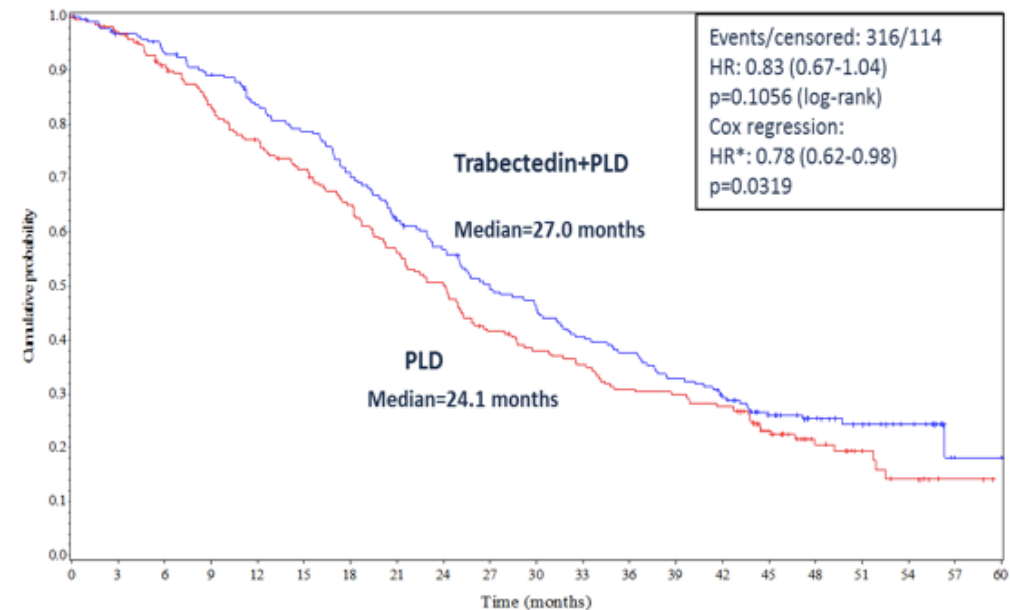
PFS



Radiologically Measurable
Disease
Independent Radiology



OS



*HR and p-value for treatment comparison based on Cox regression analysis after adjustment for key prognostic factors (ECOG PS, PFI [continuous], race, baseline CA-125, age, baseline liver/lungs involvement and prior taxane). Unplanned ad hoc analysis.

Candidatas a Terapia **NO** platino

Que pacientes platino sensibles pueden beneficiarse de terapia Sin Platino?

1. Pacientes en recaída sensible (TFIp < 12 meses)
 - ✦ RR 20%–30% al platino
2. Pacientes en recaída altamente sensible (TFIp > 12m):
 - ✦ Toxicidad residual asociadas a terapias previas
 - ✦ Reacción de hipersensibilidad a platino
 - ✦ Pacientes que rechazan recibir tratamiento basado en platino
3. Pacientes que han recibido ≥ 2 líneas previas de platino en las que el desarrollo de hipersensibilidad a platino aumenta considerablemente

Tratamiento de la recaída cuando el platino es una Opción:

ILP > 6 m: Combinaciones con platino

Study	n	Prior taxane	6-12 m	Tratamiento
ICON 4 ¹	802	43%	25%	
GEICO 9801 ²	81			

Pero.....
 ¿se puede realizar tratamiento de mantenimiento para
 la recaída??

Tratamiento	6-12 m	18 m	Tratamiento
Carboplatin-Pac	9,4 m		SPP
Carboplatin-PLD	11,3 m		Mucositis
			Plaquetop.

Es útil realizar tratamiento de mantenimiento la recaída??

Pero.....

ICON 4 ¹	802	43%	25%
GEICO 9801 ²	84	84%	100%

Fluorouracilo	18 m	Mielotox.
Fluorouracilo + Carboplatin-Pac	9,4 m	SPP
Fluorouracilo + Carboplatin-PLD	11,3 m	Mucositis Plaquetop.

1. Lancet 2003
 2. A. Ann Oncol 2005

Metanálisis. Ann Oncol 2013
 Mejor la combinación:

4. Pujade-Lauraine E. J Clin Oncol 2010

Metanálisis. Ann Oncol 2013

Mejor la combinación:

- Paclitaxel previo
- ILP
- Número de líneas recibidas

Cómo elegir entre bevacizumab y PARPi

Cual preferimos??

???????



Tratamiento de la recaída > 6 meses: *Mantenimiento con antiangiogénicos*

Phase III Studies of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for EOC: Platinum-Sensitive, Recurrent Setting

Study	Randomization	N	Median PFS, mo	HR, P value	Median OS (mo)	HR, P value
OCEANS ¹	C/gem + placebo	242	8.4	HR = 0.484 P<.0001	32.9	0.952 P = .6479
	C/gem + bev until progression	242	12.4		33.6	
GOG-0213 ^{2,3}	C/P	337	10.4	HR = 0.628 P<.0001	37.3	0.829 P = .056
	C/P + bev	377	13.8		42.2	0.823* P = .0447*

C, carboplatin; P, paclitaxel; EOC, epithelial ovarian carcinoma

*eCRF analysis

1. Aghajanian C, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-2045. 2. Aghajanian C, et al. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10-16. 3. Coleman RL, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-791.

Estudio AGO-OVAR2,21. ESMO 2018



CONCLUSIONS

- This is the first phase III trial in ovarian cancer comparing two BEV containing regimens.
- The study met its primary objective: CD-BEV resulted in superior PFS (PFS HR 0.80, $p = 0.01$) compared to CG-BEV.
- CD-BEV improved efficacy also in the subgroup with previous antiangiogenic treatment (PFS HR 0.73, $p < 0.05$).
- Global QoL was slightly superior with CD-BEV compared to CG-BEV.
- The safety data were consistent with the known BEV profile. There were no new safety signals.
- CD-BEV is a new treatment option for patients with recurrent ovarian cancer suitable for platinum based retreatment (ROC PBT), even after previous antiangiogenic treatment.

5506: Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17.

Conclusions

- In ovarian cancer patients relapsing ≥ 6 months after last platinum, previously treated with bevacizumab in first line, rechallenge with bevacizumab in combination with a platinum-based doublet is associated with a significantly prolonged PFS, with no unexpected toxicity
- Rechallenge with platinum based chemotherapy and bevacizumab is a clinical option in recurrent patients already treated with bevacizumab
- Future translational analyses will provide a deeper insight into prognostic and predictive factors

Tratamiento de la recaída > 6 meses: *Mantenimiento con iPARd*

Agent	Administration	Phase *	Comments
Olaparib (AZD-2281)	Oral	I, II, III	Single Agent and Combination, BRCA and non-BRCA, Platinum-sensitive and resistant, Primary and Recurrent SOLO-1;SOLO-2
AZD-2461	Oral	I, II	FIH, Solid Tumors
Veliparib ABT-888	Oral	I, II, III	Single Agent and Combination, BRCA and non-BRCA, Platinum-sensitive and resistant, Primary and Recurrent (GOG-9923, PIS1004, GOG-280)
BMN 673	Oral	I, II	BRCA mutation carriers, Platinum Sensitive
CEP-9722	Oral	I	Combination, Solid Tumors
Niraparib (MK4827)	Oral	I, II, III	Single Agent and Combination, BRCA and non-BRCA, Platinum-sensitive and resistant : NOVA Trial
Rucaparib (CO-338)	Oral	I, II, III	BRCA mutation carriers and no carriers, Platinum Sensitive: ARIEL-2, ARIEL-3
AG014699	IV	II	Single Agent, BRCA, Platinum-sensitive and resistant

*Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Tratamiento de la recaída > 6 meses: *Mantenimiento con iPARd*

PARP Inhibitor Maintenance Post-Platinum-Based Chemotherapy

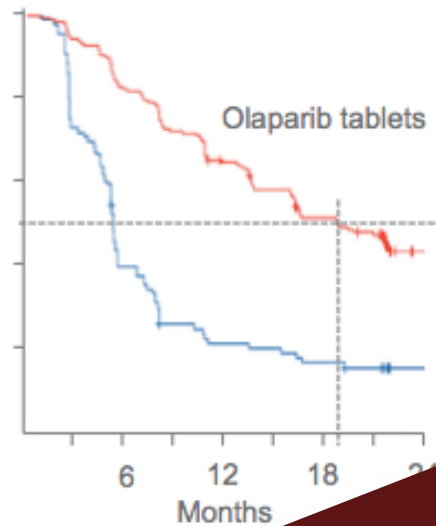
	Study 19 Olaparib ^{1,2}	SOLO2 Olaparib ³	NOVA Niraparib ⁴	ARIEL 3* Rucaparib ⁵
N (pts)	265	295	533	564
Inclusion	• HGSOc	• BRCA1/2 mutated • HGSOc or high-grade endometrioid ovarian cancer	• HGSOc	• HGSOc or high-grade endometrioid ovarian cancer
Median PFS months	All HGSOc ▪ 4.8 v 8.4 mo ➤ HR 0.35	BRCA mutation ▪ 19.1 vs 5.5 mo ➤ HR 0.30	gBRCA mutation ▪ 21.0 vs 5.5 mo ➤ HR 0.27	tBRCA mutation ▪ 16.6 vs 5.4 mo ➤ HR 0.23
	BRCA mutation ▪ 11.2 v 4.3 mo ➤ HR 0.18		non gBRCA ▪ 9.3 vs 3.9 mo ➤ HR 0.45	ITT (with or w/o BRCA mutation) ▪ 10.8 vs 5.4 mo ➤ HR 0.36
	BRCA-wt ▪ 7.4 v 5.5 mo ➤ HR 0.54			
Median OS	▪ 27.8 vs 29.8 months • HR 0.73	▪ 45 vs 27 months • HR 0.80 (immature)	• immature	• immature

*FDA licence. EMA Pending; Abbreviations: HGSOc, high-grade serous ovarian carcinoma

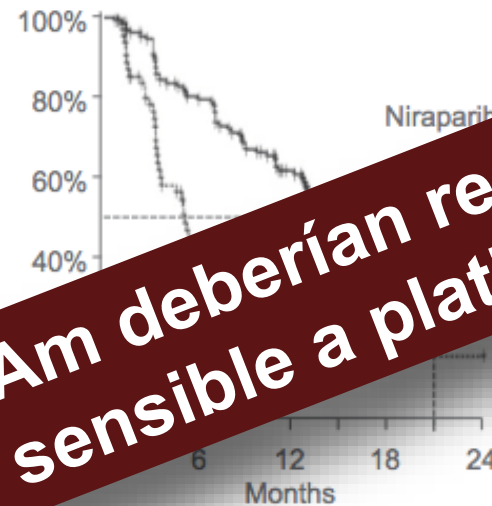
1. Ledermann J, et al. *N Engl J Med*. 366(15):1382-1392. 2. Ledermann J, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-861. 3. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-1284. 4. Mirza M, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-2164. 5. Coleman RL, et al. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-1961.

Eficacia de iPARP en pacientes BRCAmut

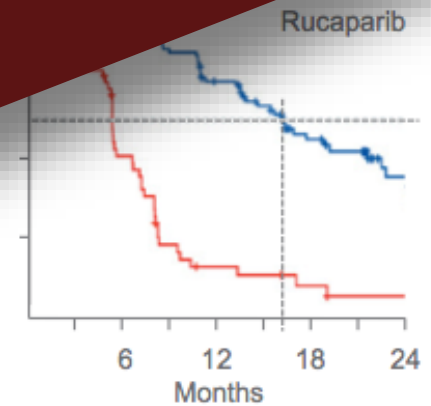
SOLO 2-gBRCAm



NOVA-gBRCAm



ARIEL 3-BRC



Las pacientes con BRCAm deberían recibir iPARP en la Recaída sensible a platino

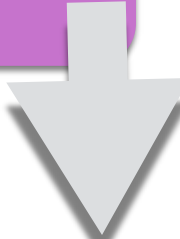
14.8 vs 5.5 months HR 0.27 (95% CI 0.18-0.40)	16.6 vs 5.4 months HR 0.23 (0.16-0.34)	INV REVIEW
21.0 vs. 5.5 months HR 0.27 (95% CI: 0.17-0.41)	26.8 vs 5.4 months HR 0.20 (0.13-0.32)	BICR REVIEW

BICR, blinded independent central review; PARP, poly(ADP ribose) polymerase; PFS, progression-free survival; PSR, platinum-sensitive relapse

1. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. 2. Mirza M, et al. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164. 3. Coleman RL et al. *Lancet.*

Eficacia de iPARP en pacientes BRCAmut

A pesar de la aprobación de los inhibidores de la PARP como terapia de mantenimiento en pacientes con PSR OC independientemente del estado de BRCA



No hay duda de que la magnitud del beneficio es mayor en g / sBRCAm



La mutación BRCA sigue siendo un biomarcador predictivo significativo de eficacia para los inhibidores de PARP

Opciones de tratamiento en pacientes BRCA WT

Algunas advertencias:

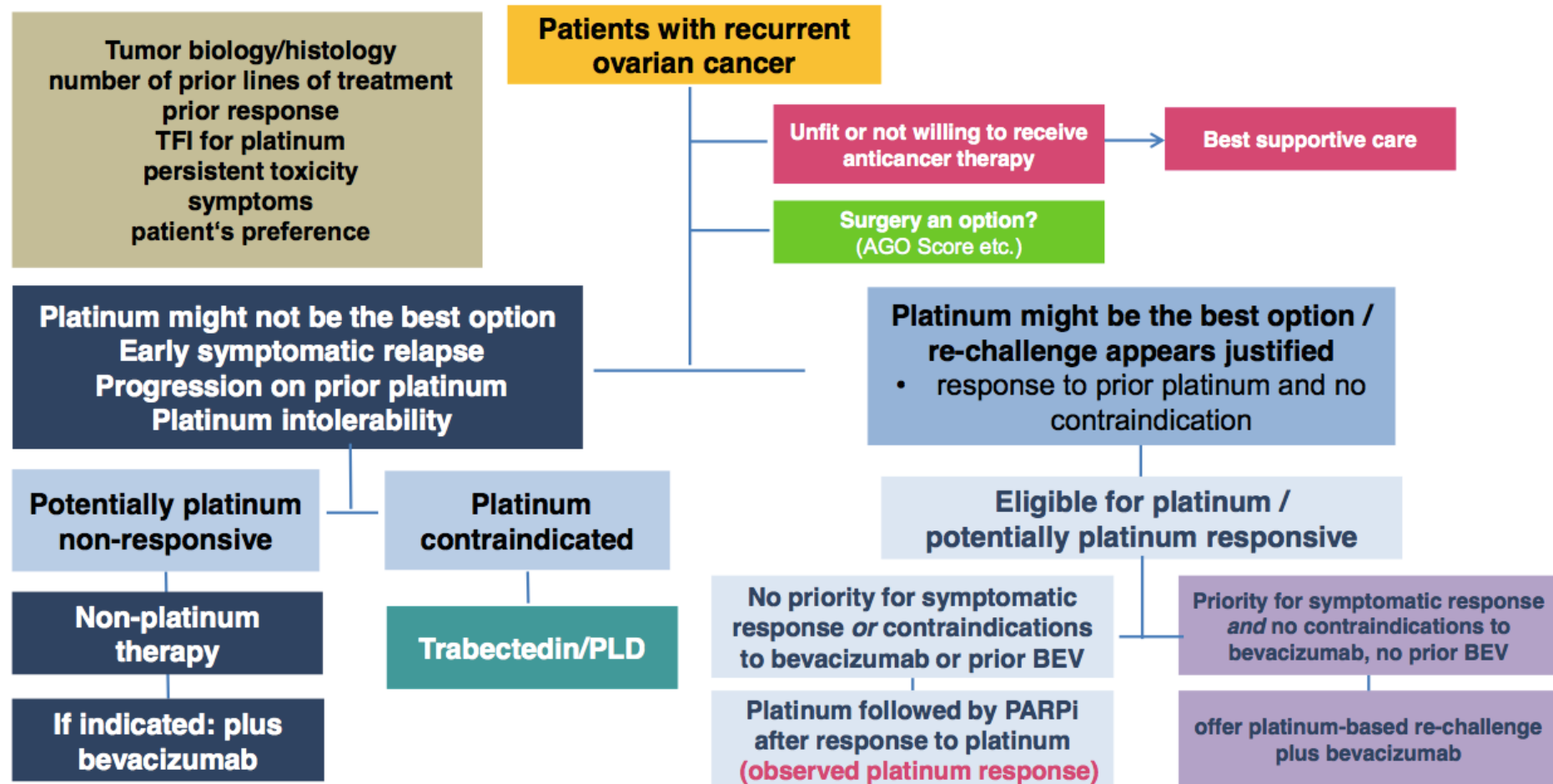
Para ser elegible para PARPi, los pacientes deben:

- **Sea sensible al platino:**
- **El espacio de tiempo entre las recaídas se acortan cada vez más: *Puedes perder la oportunidad !!***
 - Responder a la terapia de platino.
 - La tasa de respuesta disminuye progresivamente en las líneas subsiguientes; puedes perder la oportunidad

iPARP : indicaciones aprobadas

	EMA	FDA
OLAPARIB	Maintenance treatment for platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (g/s) HGSOE/fallopian tube/PPC in response to platinum-based chemotherapy	BRCA mutation maintenance after response to platinum chemotherapy Monotherapy in BRCA-mutated advanced OC treated with ≥ 3 prior chemotherapies
NIRAPARIB	Maintenance for recurrent ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancers responding to platinum-based chemotherapy (all comers)	Maintenance for recurrent ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancers responding to platinum-based chemotherapy (all comers)
RUCAPARIB	Monotherapy for platinum sensitive BRCA mutated (g/s) OC/fallopian tube/primary peritoneal cancer, treated with ≥ 2 chemotherapy unable to tolerate further platinum based chemotherapy	Monotherapy for BRCA mutation (g/s) advanced OC treated with ≥ 2 chemotherapies Maintenance in recurrent EOC in CR/PR platinum-based chemo.

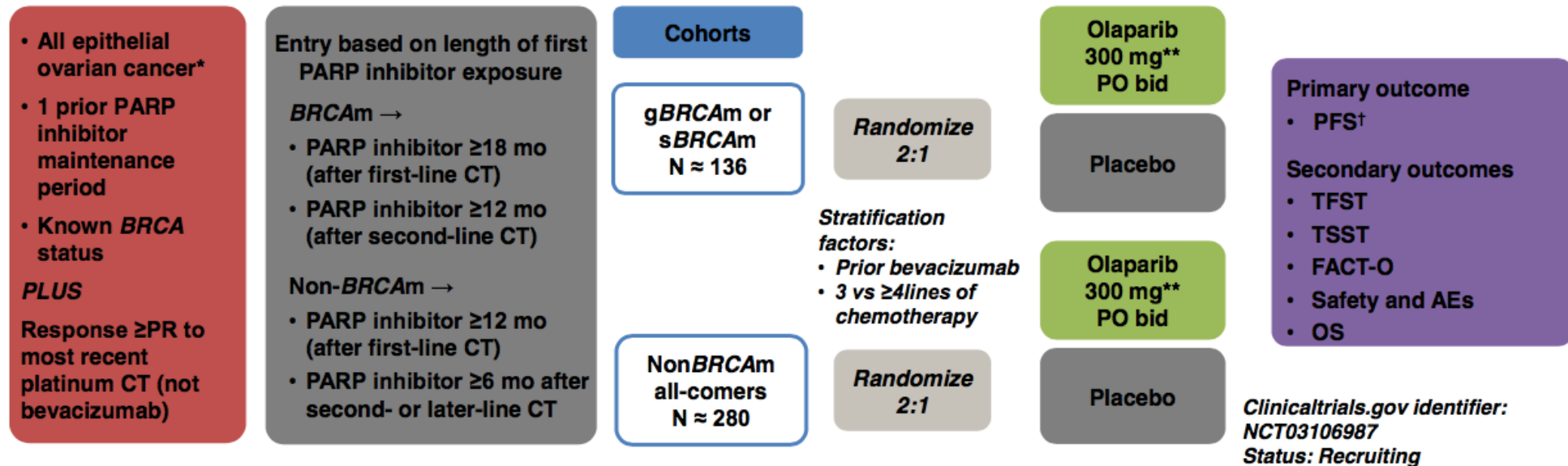
Possible algoritmo para la recaída:



Hacia Donde Vamos???

OReO Evaluates Olaparib (Tablets) as Maintenance Retreatment in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer

- OReO is a phase IIIb trial of two independently powered cohorts



*Not restricted to high-grade serous ovarian cancer. **Tablet formulation. [†]Powered 80% for PFS primary endpoint (*BRCAM* HR=0.5 [74 events]; non*BRCAM* HR=0.65 [191 events]).

AE, adverse event; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Cancer; TFST, time to first subsequent therapy; TSST, time to second subsequent therapy

1. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106987>. Accessed 25 January 2019.

Mensajes para llevar a casa:

El cáncer de ovario es una enfermedad devastadora. La mayoría de las pacientes recaen dentro de los dos primeros años

Hoy día sabemos que el cáncer de ovario es una enfermedad recurrente. *Pero También Sabemos que existen muchas opciones de tratamiento para mujeres con enfermedad recurrente.*

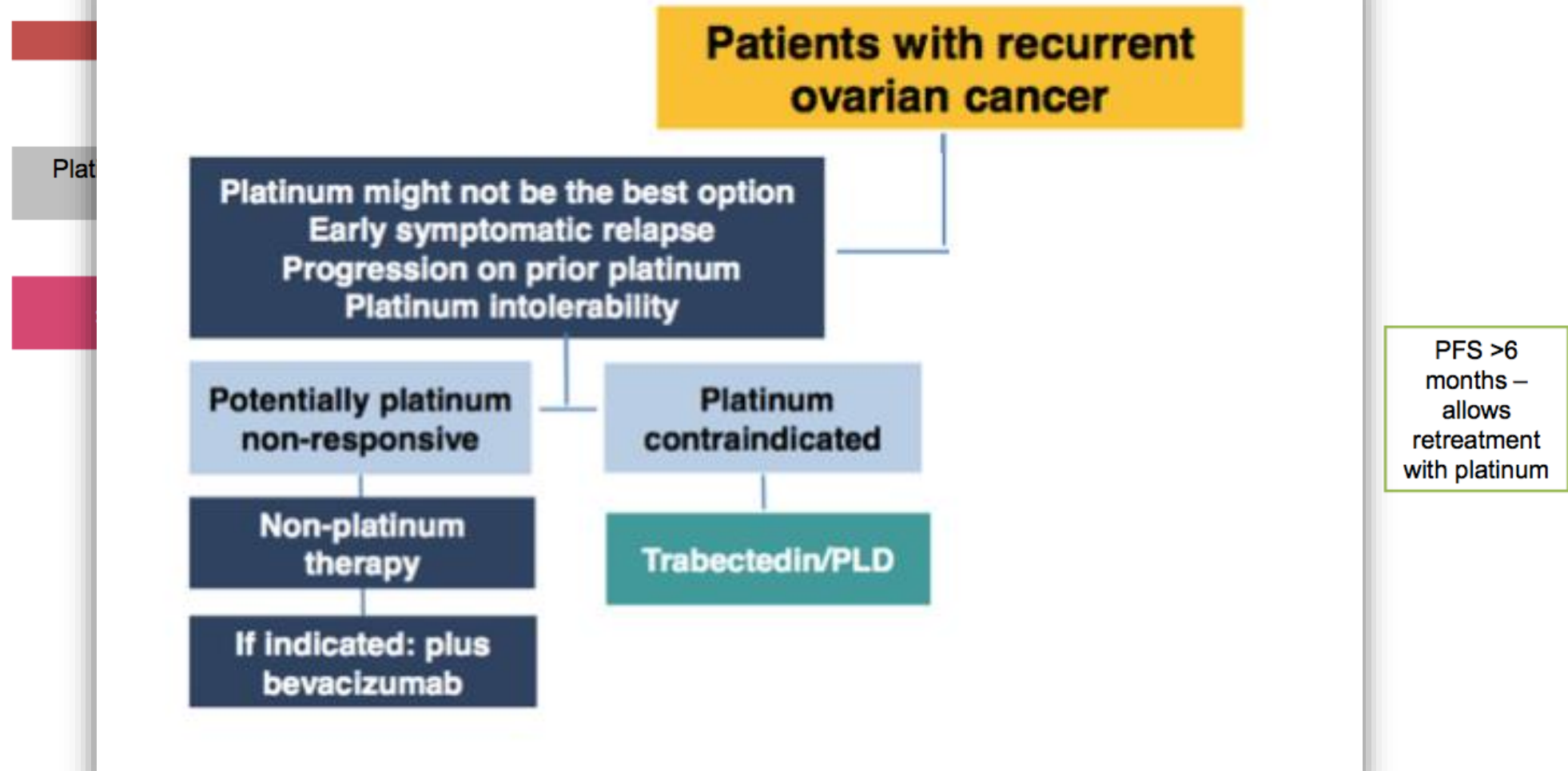
El **reto actual** en el manejo del cáncer de ovario es "definir" la **secuencia óptima** de los fármacos disponibles.

Las pacientes con BRCAm deberían recibir iPARP en la Recaída sensible a platino

Cómo elegir entre bevacizumab y PARPi

Mensajes para llevar a casa:

Para pacientes con BRCA WT





Gracias....