

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

Escenarios tras la progresión a iPARPs

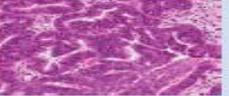
Dra. María Quindós Varela
CH Universitario de A Coruña



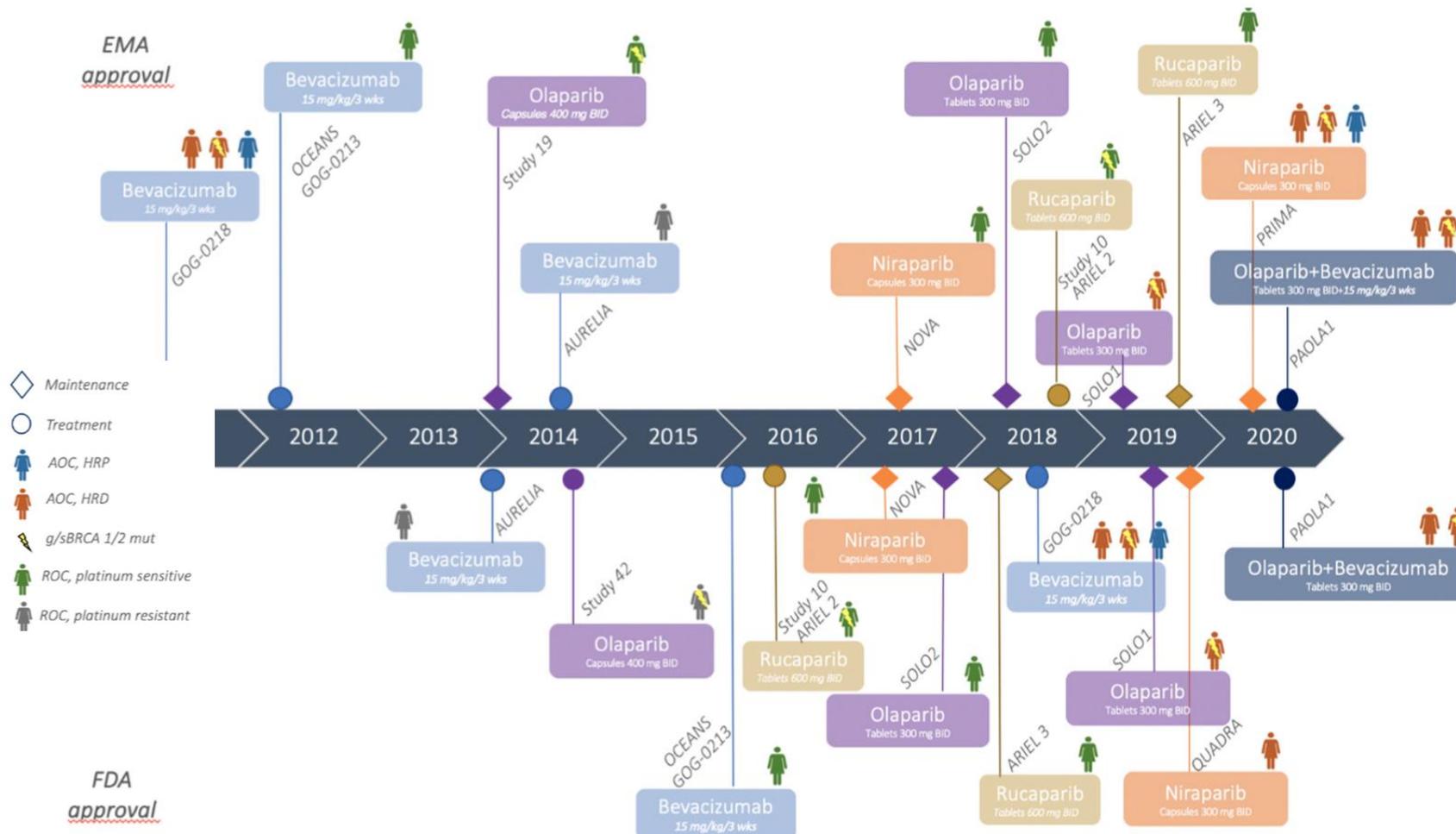
Disclosure Information

- Consultant or Advisory Role: Roche, AstraZeneca, GSk, Pharmamar, Novartis, MSD, BMS
- Speaking: Roche, Pharmamar, AstraZeneca, MSD, Novartis, GSk, BMS.
- Attending scientific meetings: Roche, AstraZeneca, Pharmamar, Novartis, MSD.

El CEO es heterogéneo. Histología y alteraciones moleculares

	70%	5%	10-15%	10-15%	3%
	HGSOC	LGSOC	Clear Cell	Endometrioid	Mucinous
Clinical information	Age, heredity, clinical examination, imaging, staging				
Subtype-specific clinical information	Inherited predisposition in 15-25%	Evolution from borderline tumor	Associated with endometriosis	Synchronous primary ~10% in endometriosis	Exclude GI primary
Pathology					
Molecular features	CNA high TP53 BRCA1/2 HRD	CNA low MAPK act. KRAS BRAF	ARID1A PI3K/AKT act. RTK/Ras act. MMR	PI3KCA ARID1A KRAS Wnt/ β -catenin act. PTEN	KRAS HER2 amplif.
Platinum Chemotherapy	Sensitive	Relatively Resistant	Relatively Resistant	Sensitive	Relatively Resistant
PARP inhibitor	Yes	-	-	Yes for high grade	-
Folate receptor	Yes	-	-	Yes	-
Hormone receptor	30% PR 80% ER	57% PR 87% ER	8% PR 19% ER	67% PR 76% ER	16% PR 20% ER
Hormonal therapy use	-	Yes	-	Yes	-
Mesothelin	50-80%		38%	?	10-30%
MMR deficiency	-	-	Yes	Yes	-
Anti-PD1	?	?	Yes	Yes	?

Tratamiento de mantenimiento en Cáncer de ovario avanzado 1ª Línea y recaída

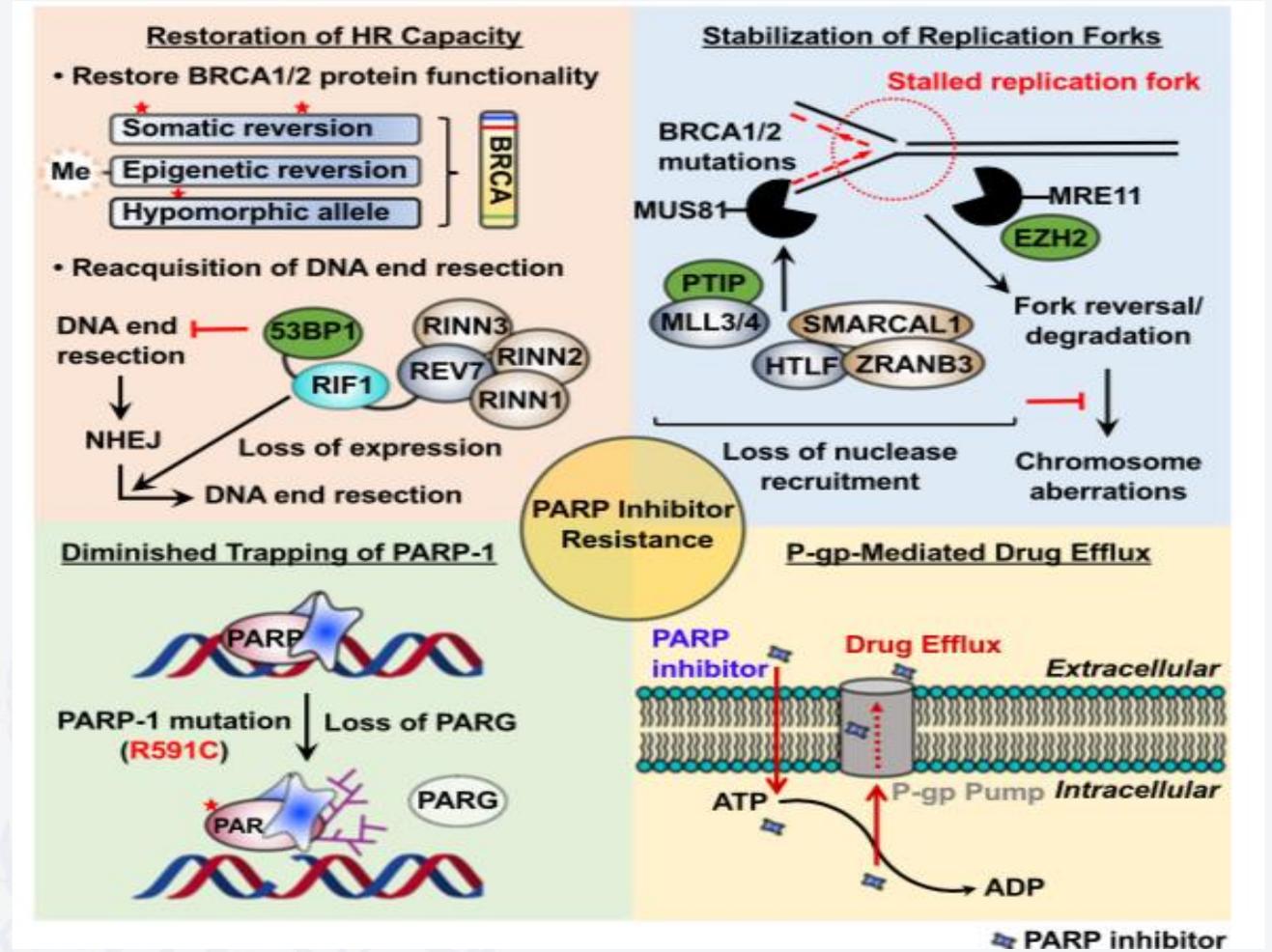
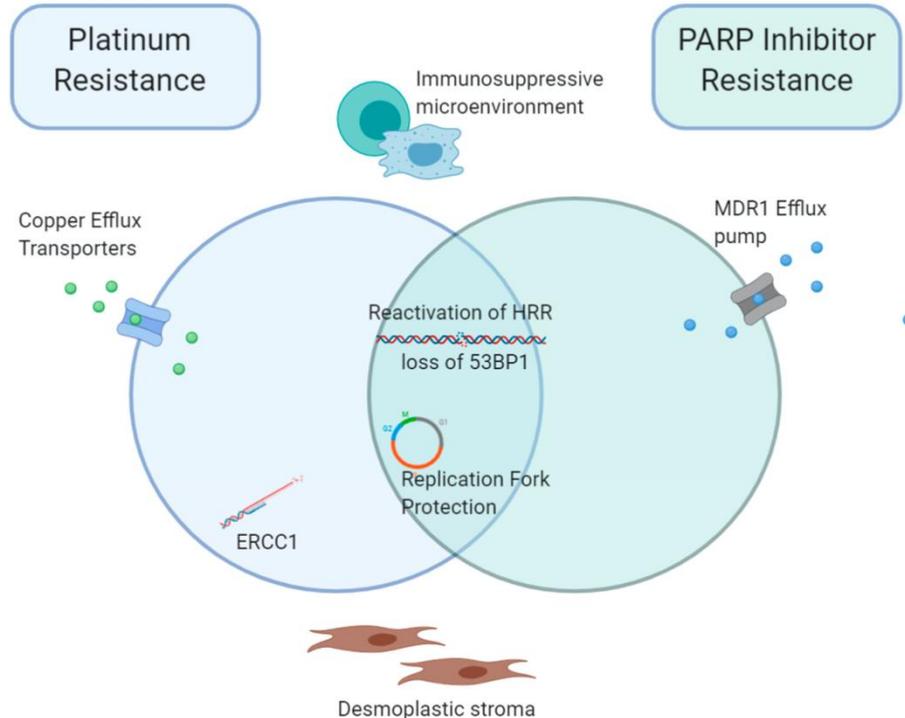


Mecanismos de resistencia a iPARP y platino

¿Y tras Progresión a iPARP?



No tratamiento estándar



Los principales mecanismos descritos hasta la fecha se relacionan con la restauración de la reparación de la recombinación homóloga y la estabilización de las horquillas de replicación.

Escenarios tras la progresión a iPARPs

AGENDA

1. ¿Qué factores tenemos en cuenta para la elección del tratamiento a la recaída?
2. ¿Es el platino el tratamiento más adecuado tras progresión a iPARP?
3. ¿Tiene cabida en el tratamiento del COA la combinación trabectedina-DLP tras iPARP?
4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?
5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Escenarios tras la progresión a iPARPs

1. ¿Qué factores tenemos en cuenta para la elección del tratamiento a la recaída?

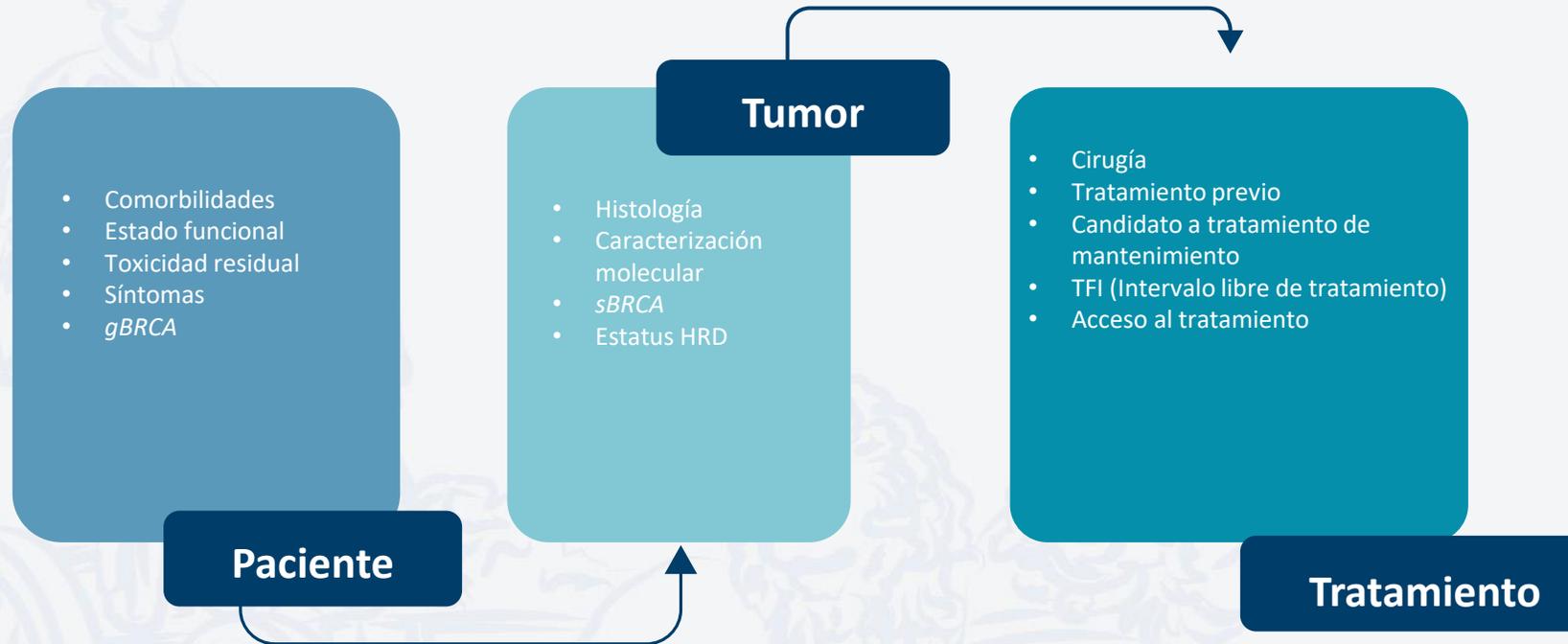


Figura adaptada de Colombo N, et al. Ann Oncol. 2019.

ESMO-ESGO Consensus Conference on Ovarian Cancer
12-14 April 2018 in Milano, Italy



gBRCA: *BRCA* en la línea germinal; **HRD**: deficiencia en recombinación homóloga; ***sBRCA***: *BRCA* somático;

TFI: intervalo libre de tratamiento.

Escenarios tras la progresión a iPARPs

2. ¿Es el platino el tratamiento más adecuado tras progresión a iPARP?

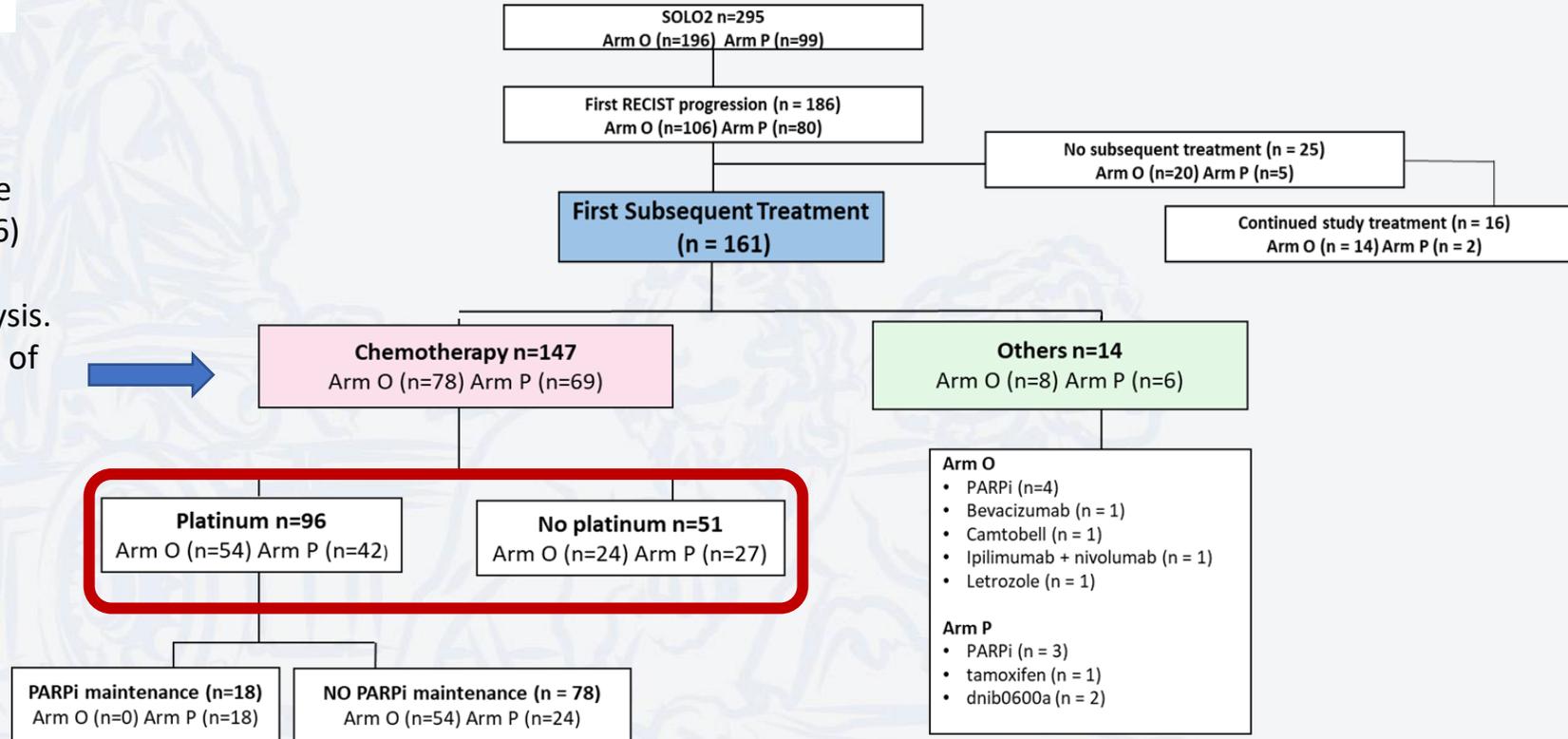
Eficacia de la subsiguiente quimioterapia en pacientes BRCA mut
Análisis exploratorio post-hoc del SOLO-2/ENGOT Ov-21 trial

Detail of subsequent therapy in SOLO-2 trial (n=186)



Arm O = olaparib arm
Arm P = placebo arm

70% (69/99) patients from the placebo arm and 40% (78/196) from the olaparib arm were included in the post hoc analysis. The inclusion of only a subset of patients eliminated the study randomisation

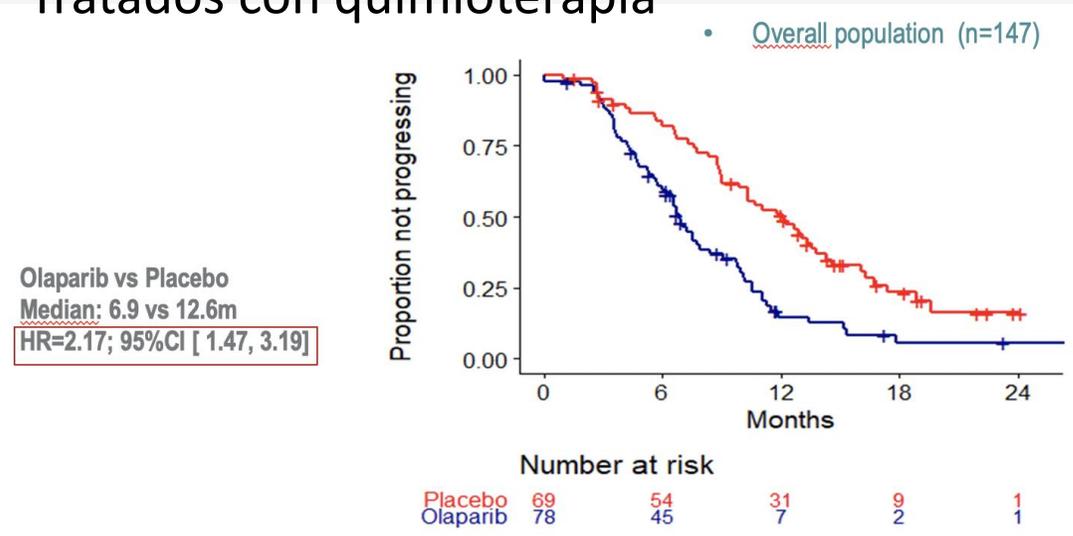


25 patients had a PARPi as part of maintenance or treatment of their subsequent therapy: Arm P= 21, Arm O= 4 pts

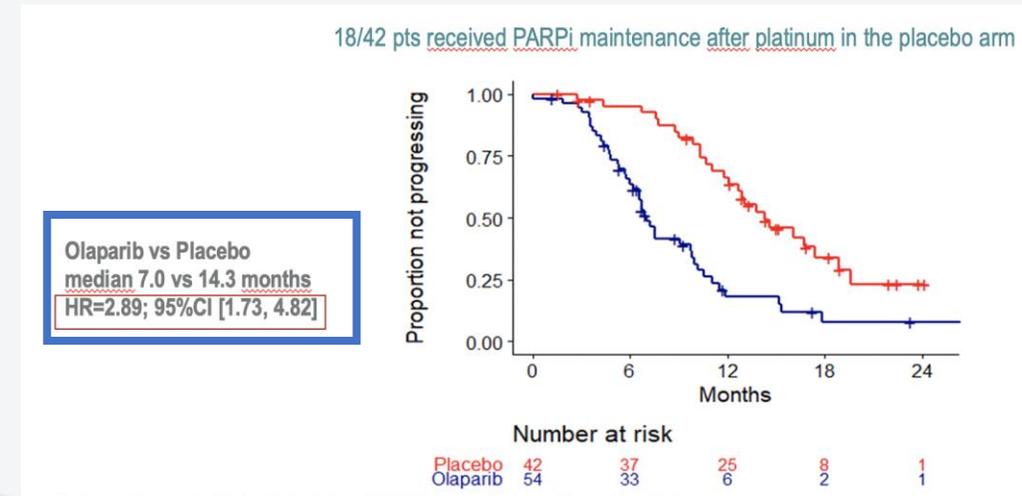
Jean-Sebastien Frenel. ESMO 2020

SOLO-2. Análisis exploratorio post hoc. Tiempo a la segunda progresión: tiempo entre primera y segunda progresión por RECIST o muerte

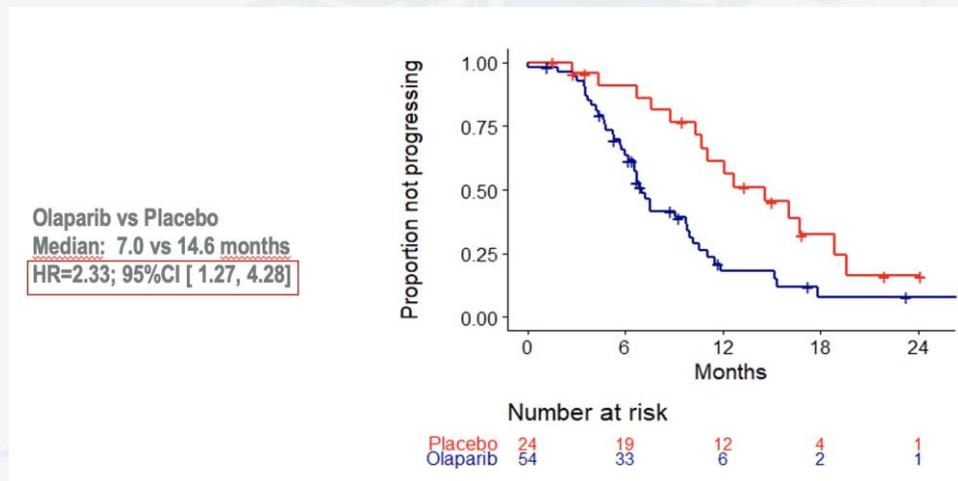
Tratados con quimioterapia



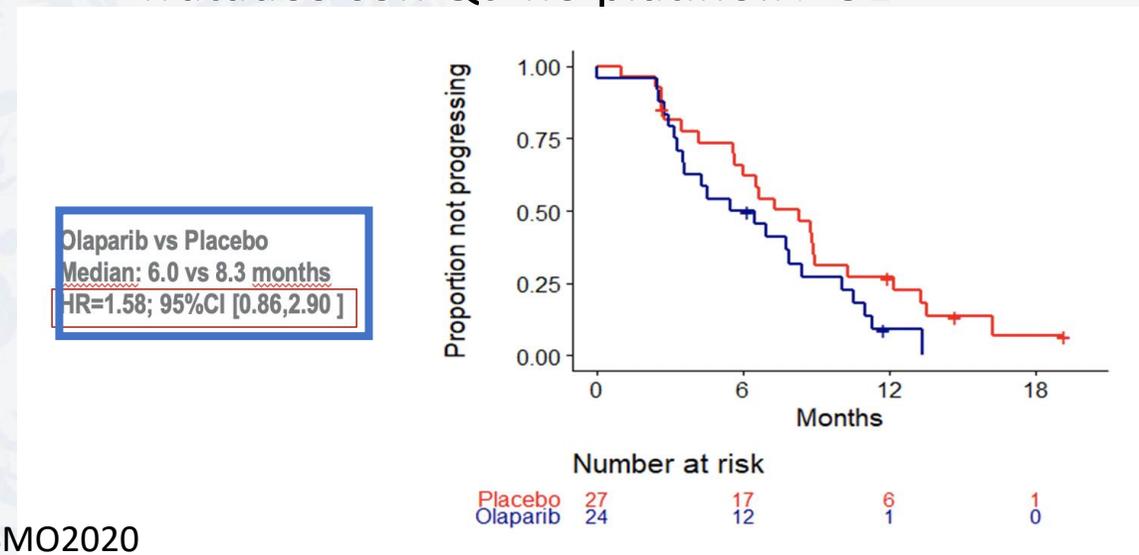
Tratados con Qt basada en platino.N=96



Tratados con Qt basada en platino excluyendo pac mantenimiento IPARP.N=78



Tratados con Qt no platino.N=51



2. ¿Es el platino el tratamiento más adecuado tras progresión a iPARP?

Experiencia de vida real

Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer. A real world experience from the MITO group.

Gynecol Oncol 2020 Jan; 156(1):38-44.

doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.023.Epub 2019 Nov 4

- 234 pacientes con mutación en BRCA que reciben olaparib en vida real en la recaída.
- 50% 3 o más líneas con platino
- SLP mediana 14,7 meses
- Analizan el **resultado del tratamiento subsiguiente en 66 casos**, según el intervalo libre de platino:

PFI	N	QT	ORR
< 6 m	21	No Platino	9.5%
6-12 m	27	36% Platino	11%
> 12 m	18	78% platino	22%

824P Real-world-data (RWD) on platinum (Pt) outcomes after PARP inhibitors (PARPi) progression in high grade serous ovarian cancer (HGSOC) patients (p)

Ann Oncol. 2020; 31 (4):S622

- 54 pacientes evaluables tratadas con olaparib o niraparib en vida real (7% tras 1L, 46% tras 2L y 46% tras > 3L)
- Analizan el **resultado del tratamiento subsiguiente en 49 pacientes** evaluables, según el intervalo libre de platino:

PFI	N	BRCAMut	QT	ORR	mPFS
<6 m	9	55.6%	NoPlatino	28.6%	5.1 m
6-12 m	24	50%	Platino	22.7%	5.1m
> 12 m	21	66.7%	Platino	45 %	9.4 m

3. ¿Tiene cabida en el tratamiento del COA la combinación trabectedina-DLP tras iPARP?

Limitaciones Uso Combinaciones con Platino

1. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Otras toxicidades acumulativas
- Comorbilidades

2. Baja probabilidad de Respuesta a Platino (ILT_p 6-12 meses), evaluando si: IPARP y bevacizumab previo, varias líneas previas...

Escenarios tras la progresión a iPARPs

3. ¿Tiene cabida en el tratamiento del COA la combinación trabectedina-DLP tras iPARP?

Estudio Pivotal OVA-301: Diseño

1/3 → < 6 m
1/3 → 6-12 m
1/3 → > 12 m

Estratificación:

- Sensibilidad a Platino
- ECOG performance status

N=672
124 centros
21 países
De 2005 a 2007

A
L
E
A
T
O
R
I
Z
A
C
I
O
N

Trabectedina 1.1 mg/m²
3 h infusión +
PLD 30 mg/m²
cada 3 semanas

Premedicación dexametasona

PLD 50 mg/m²
cada 4 semanas

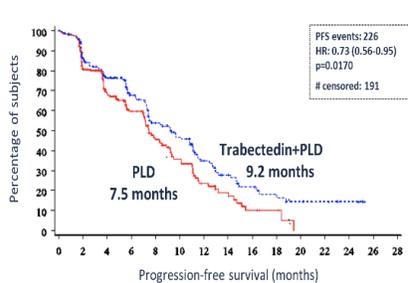
PLD = Doxorubicina liposómica pegilada (Caelyx)

- **Objetivo Primario:** SLP
- **Objetivos Secundarios:** SG, tasa de respuestas, seguridad, PK

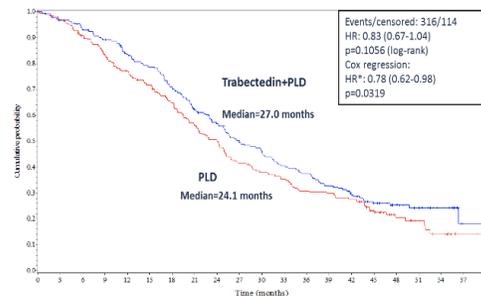
*Pacientes que no se puedan beneficiar, ineligibles o que no sean candidatas a recibir una terapia basada en platino

Platinum Sensitive Stratum (PFI > 6 mo)

■ PFS

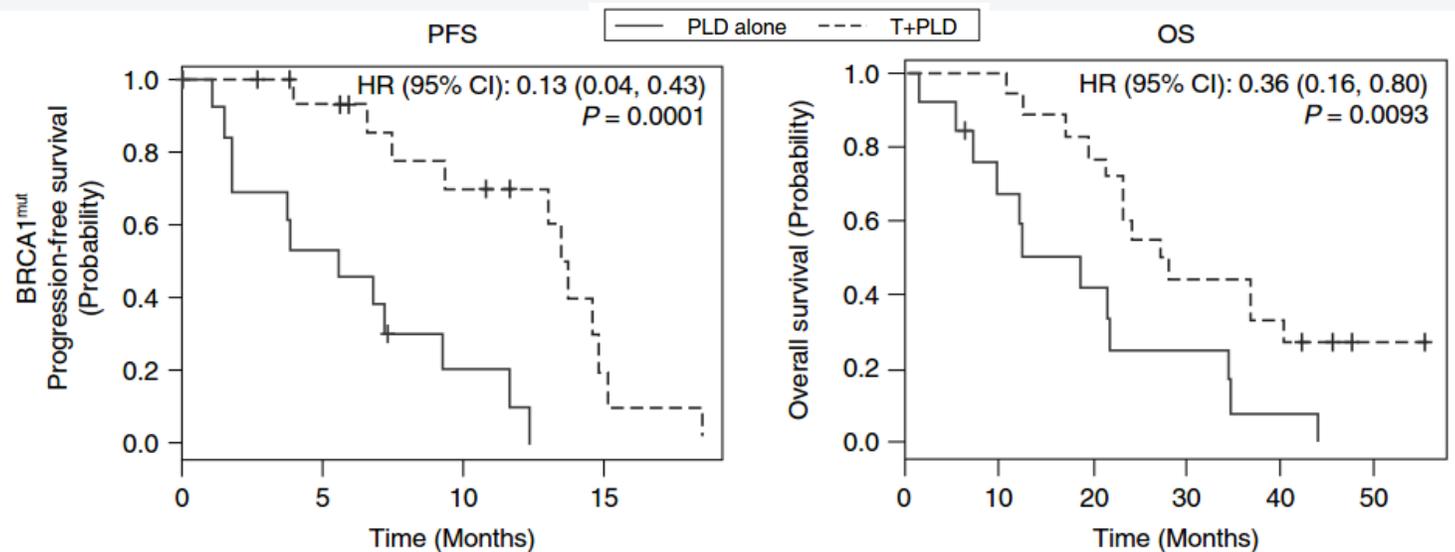


■ OS



OVA 301. Análisis exploratorio: pacientes BRCA1 mutadas

SLP y SG en pacientes PS (ILTp >6) BRCA1 mut (n=41)



Mediana SLP:
13,6 vs 5.5 meses

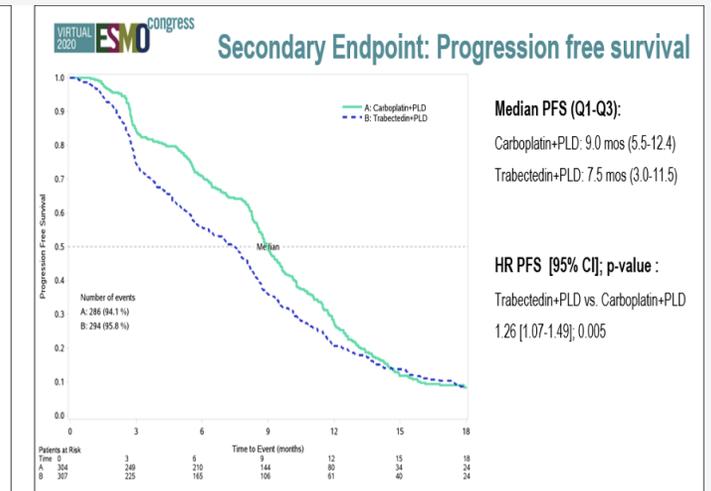
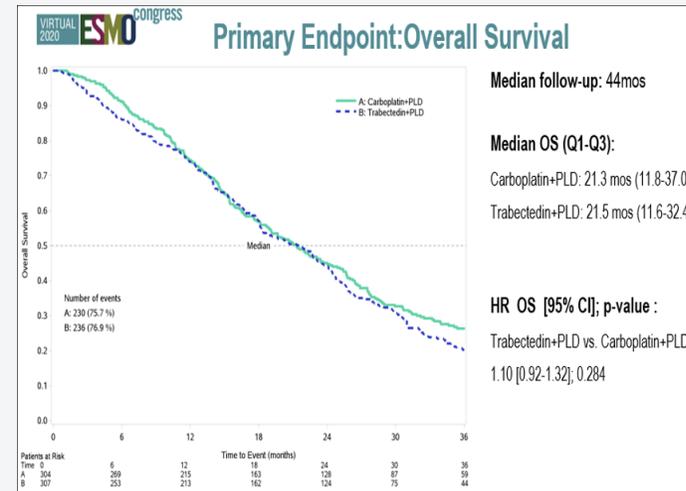
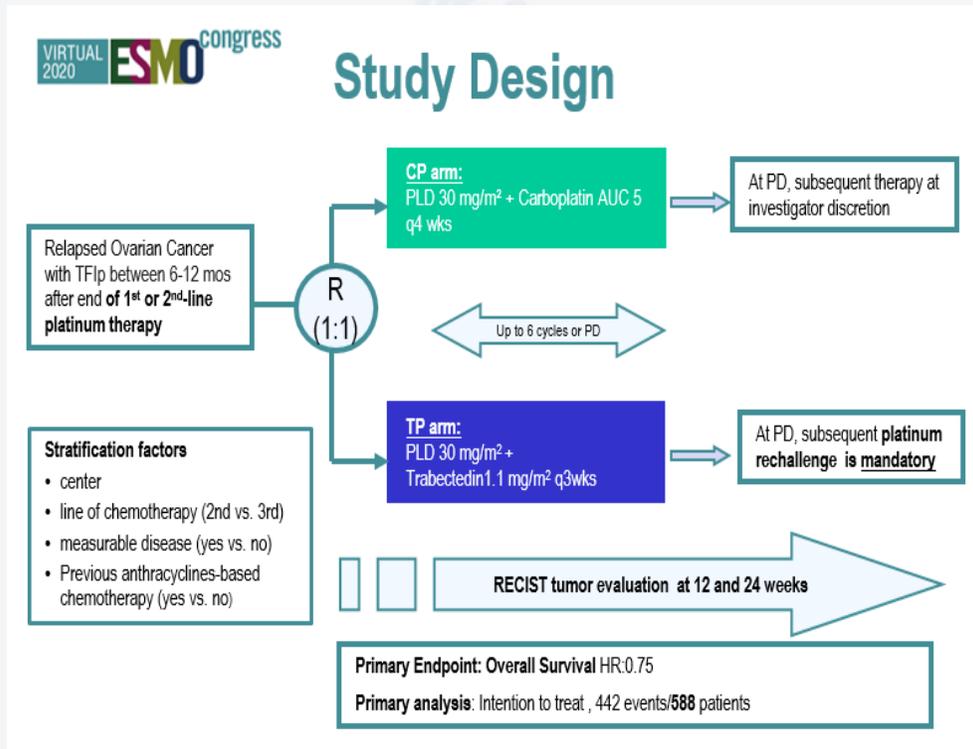
Mediana SG:
27,4 vs 18.7 meses

Las pacientes BRCA1mut tratadas con T-DLP tuvieron SLP y una SG significativamente más altas frente a DLP monoterapia.

Escenarios tras la progresión a iPARPs

3. ¿Tiene cabida en el tratamiento del COA la combinación trabectedina-DLP tras iPARP?

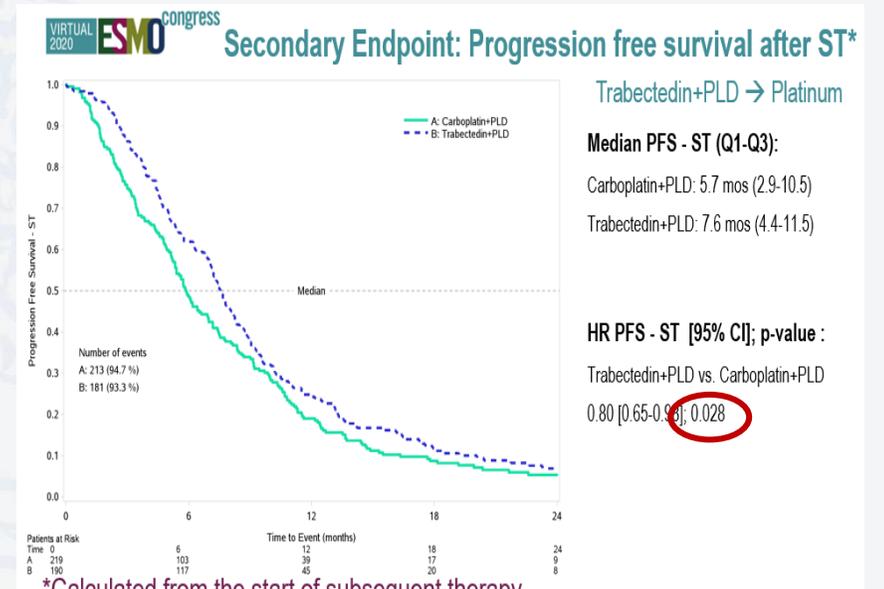
INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs a platinum-based regimen in patients with ROC progressing within 6-12 months after last platinum line.



Objetivo 2ario: SLP si platino subsiguiente (desde el comienzo tto subsiguiente Median PFS - ST (Q1-Q3):
Carboplatin+PLD: 5.7 mos (2.9-10.5) Trabectedin+PLD: 7.6 mos (4.4-11.5)

HR PFS - ST [95% CI]; p-value :
Trabectedin+PLD vs. Carboplatin+PLD 0.80 [0.65-0.98]; 0.0

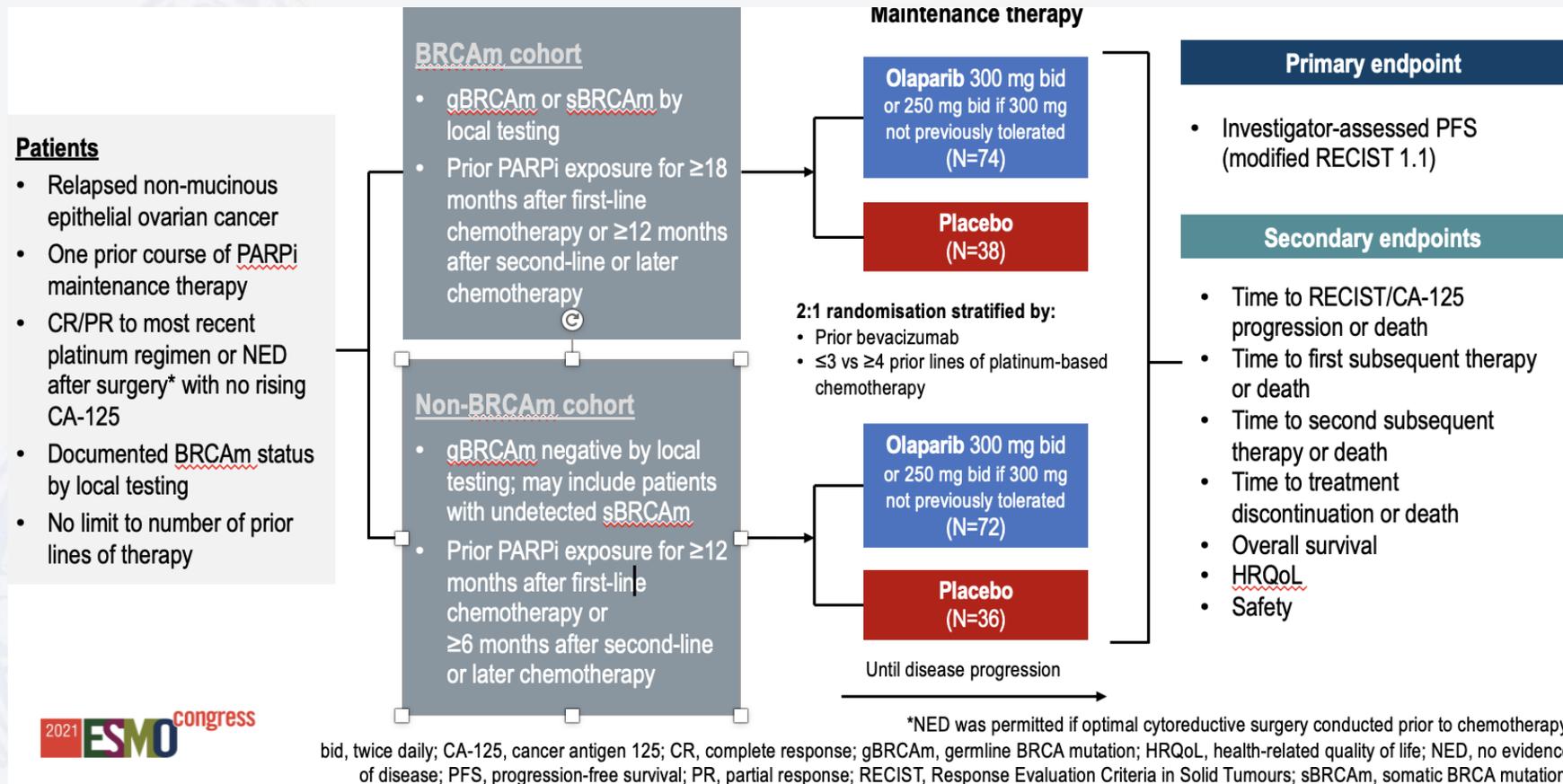
N.Colombo.ESMO2020



Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

Maintenance olaparib rechallenge in patients with ovarian carcinoma previously treated with a PARP inhibitor: Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial



Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial

Baseline characteristics

	BRCAM cohort (N=112)		Non-BRCAM cohort (N=108)	
	Olaparib (N=74)	Placebo (N=38)	Olaparib (N=72)	Placebo (N=36)
Median (range) patient age, years	58.5 (37–80)	61.5 (44–87)	66.5 (29–81)	62.5 (43–77)
No. of prior lines of any chemotherapy, n (%)				
2	5 (7)	3 (8)	10 (14)	5 (14)
3	31 (42)	16 (42)	31 (43)	17 (47)
4	21 (28)	11 (29)	11 (15)	6 (17)
>4	17 (23)	8 (21)	20 (28)	8 (22)
No. of prior lines of PBC, n (%)				
2	12 (16)	3 (8)	17 (24)	5 (14)
3	36 (49)	19 (50)	32 (44)	20 (56)
≥4	26 (35)	16 (42)	23 (32)	11 (31)
Response to PBC prior to study entry, n (%)				
Complete	15 (20)	13 (34)	19 (26)	11 (31)
Partial	58 (78)	25 (66)	53 (74)	25 (69)
Missing	1 (1)	0	0	0

PBC, platinum-based chemotherapy.

Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial

Previous PARP inhibitor therapy and HRD status

	BRCAm cohort (N=112)		Non-BRCAm cohort (N=108)	
	Olaparib (N=74)	Placebo (N=38)	Olaparib (N=72)	Placebo (N=36)
Eligibility criteria	≥18 months first-line or ≥12 months second or later line PARPi exposure		≥12 months first-line or ≥6 months second or later line PARPi exposure	
Median (range) duration of prior PARPi, months	21.2 (12–58)	18.3 (12–55)	12.6 (6–102)	12.4 (3–36)
Duration of prior PARPi exposure, n (%) ≥18 months (BRCAm); ≥12 months (non-BRCAm)	47 (64)	22 (58)	41 (57)	19 (53)
Prior PARPi, n (%)*				
Olaparib	69 (93)	34 (89)	15 (21)	8 (22)
Niraparib	3 (4)	2 (5)	46 (64)	21 (58)
Rucaparib	1 (1)	2 (5)	7 (10)	6 (17)
Veliparib	0	0	3 (4)	0
Blinded therapy	0	0	3 (4)	1 (3)
Placebo	2 (3)	0	0	1 (3)
HRD status, n (%)				
HRD positive [†]	–	–	29 (40)	16 (44)
HRD negative [‡]	–	–	30 (42)	11 (31)
HRD unknown [§]	–	–	13 (18)	9 (25)

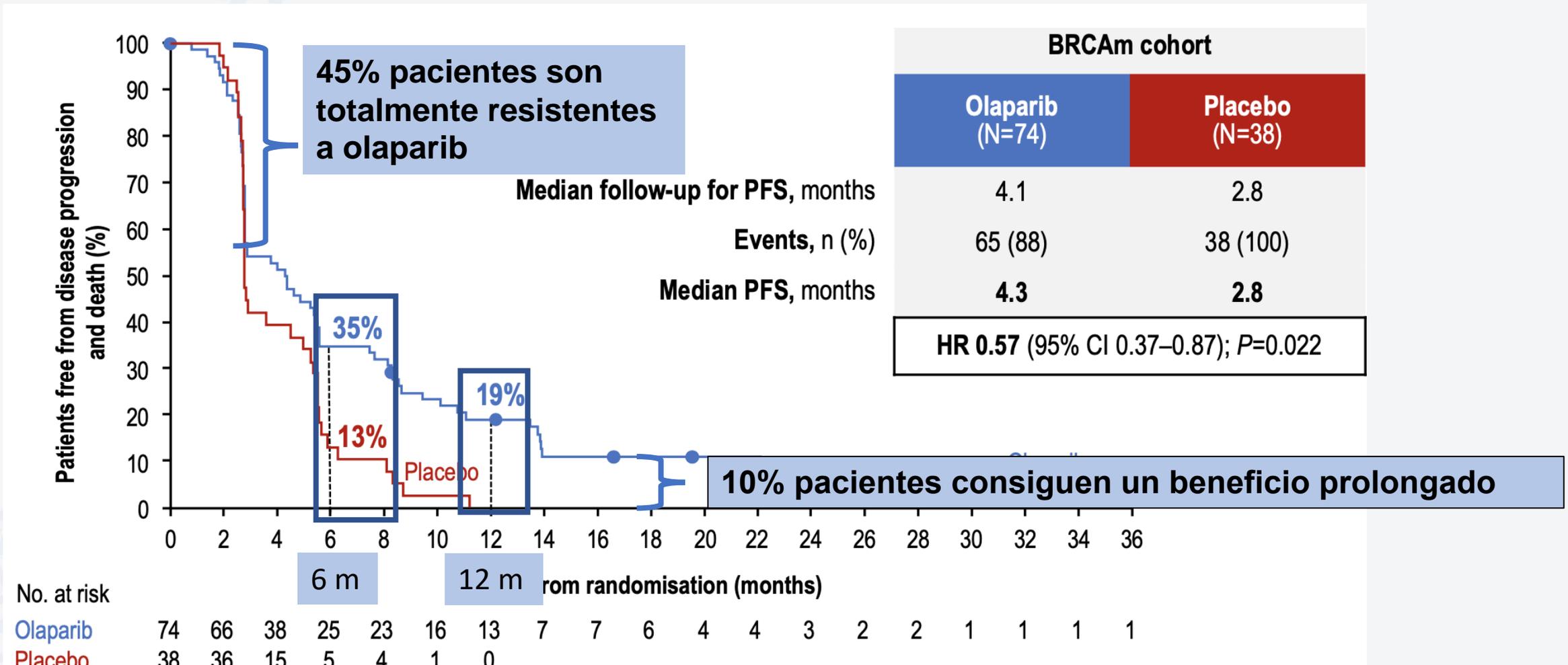
*The total of the percentages may be >100 as patients may have received more than one type of PARPi as a result of protocol deviations (one olaparib BRCAm cohort patient) or patients who were known to have received placebo in a PARPi study at entry to OReO (one olaparib BRCAm cohort and one placebo non-BRCAm cohort patient); [†]HRD positive defined as a genomic instability score ≥42 and/or a qualifying tumour BRCAm (retrospective Myriad tumour testing using myChoice[®] CDx); [‡]HRD negative defined as genomic instability score <42 and no qualifying tumour BRCAm; [§]HRD unknown defined as a missing/cancelled/failed test. HRD, homologous recombination deficiency.

Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

BRCAMut cohort: PFS

Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial

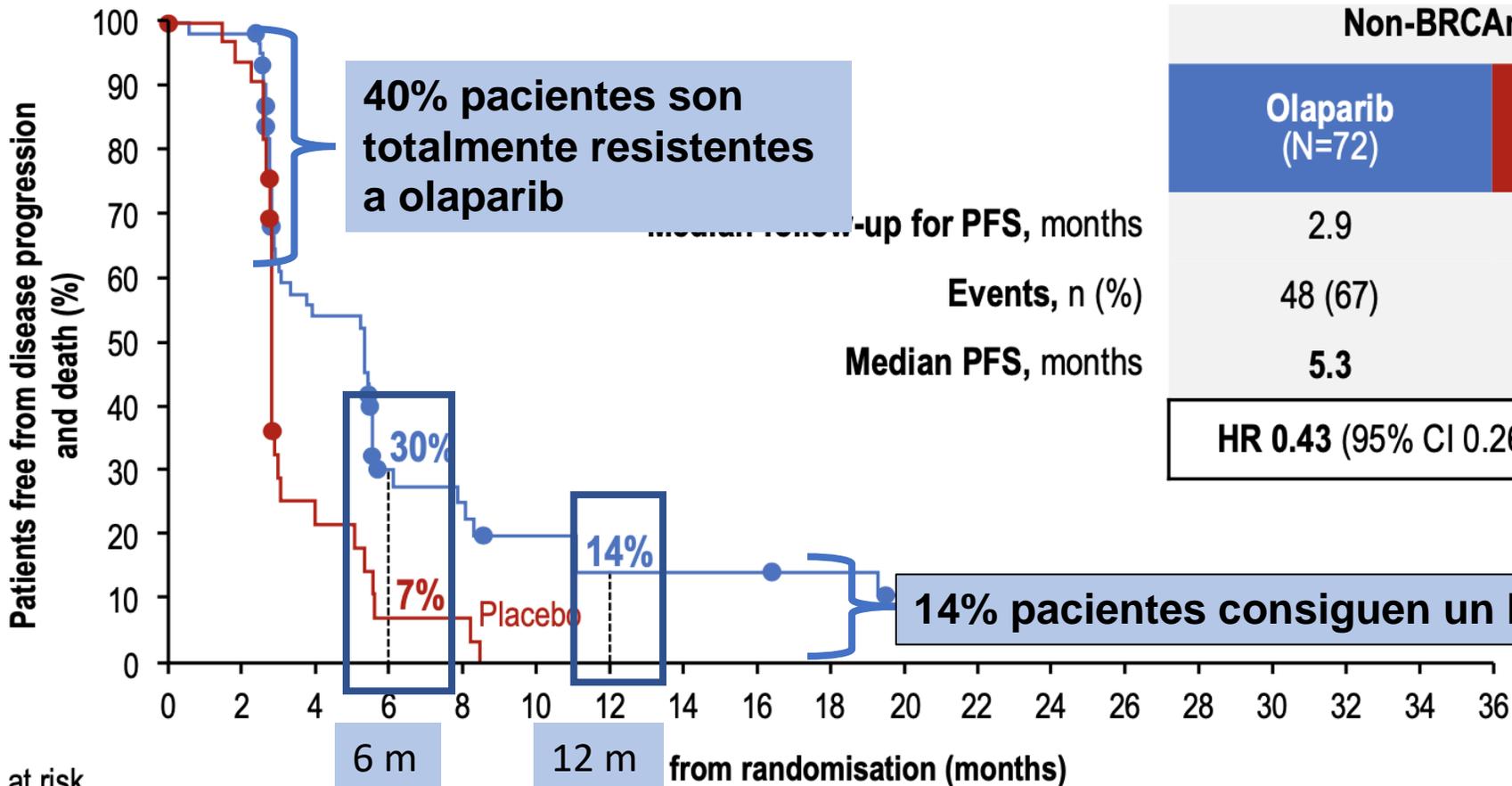


Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

BRCA wt cohort :PFS

Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial



Non-BRCAm cohort	
Olaparib (N=72)	Placebo (N=36)
2.9	2.8
48 (67)	30 (83)
5.3	2.8
HR 0.43 (95% CI 0.26–0.71); P=0.0023	

No. at risk

	0	2	4	6 m	8	10	12 m	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Olaparib	72	62	31	12	10	7	5	5	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0
Placebo	36	31	7	2	2	0													

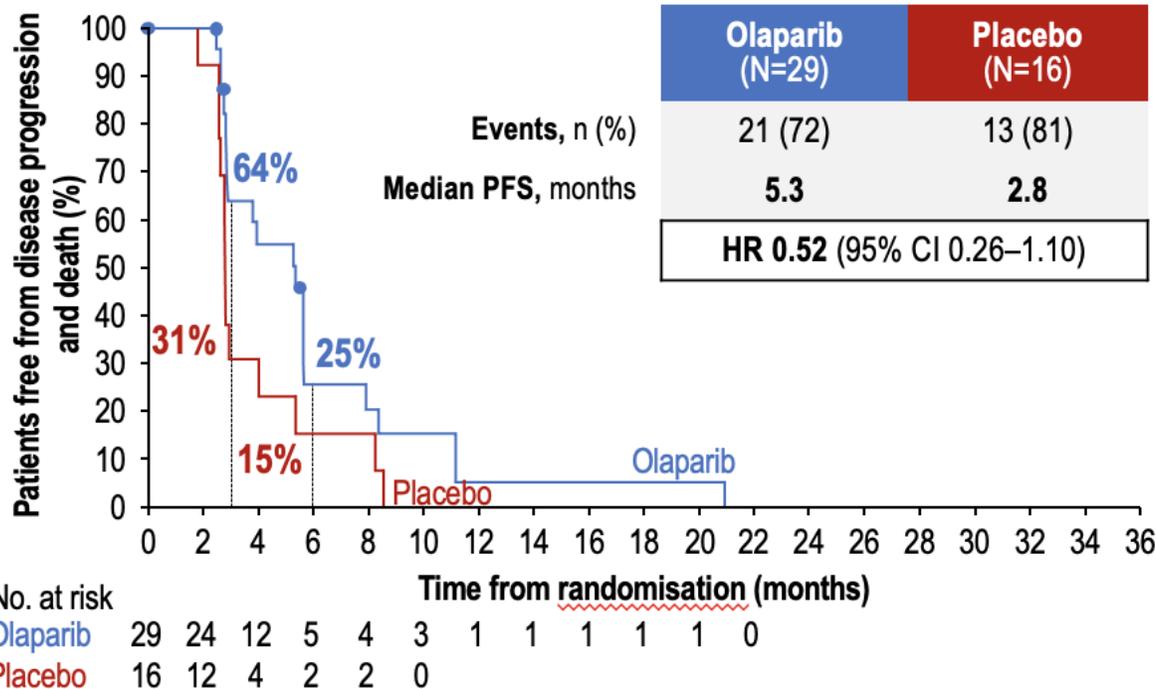
Escenarios tras la progresión a iPARPs

4. ¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?

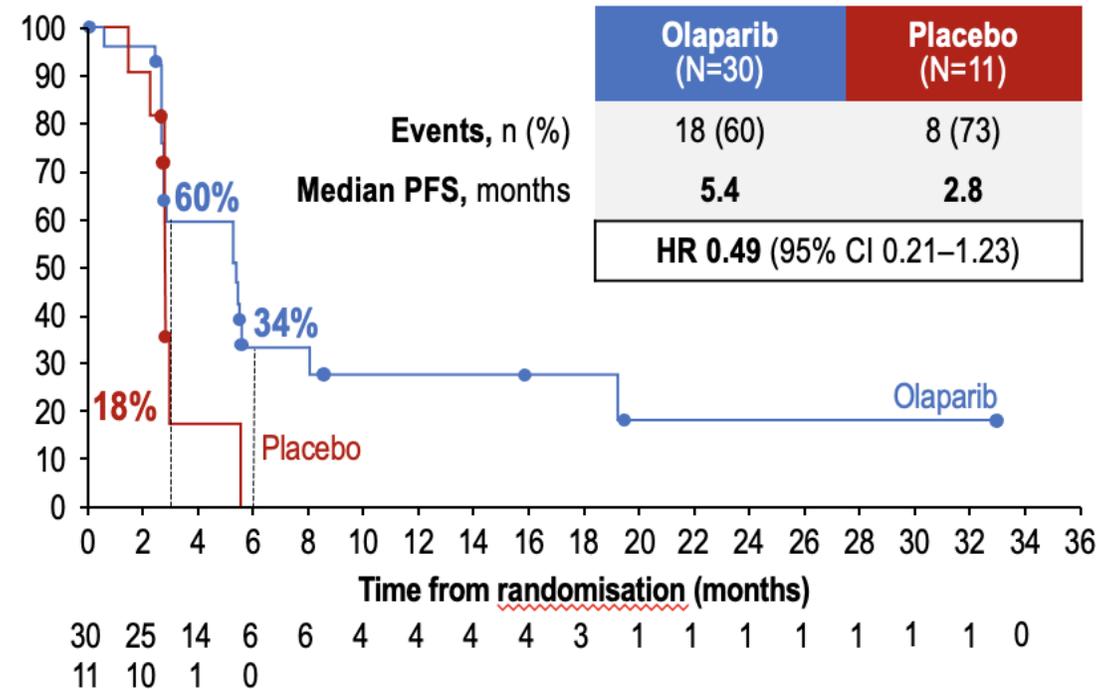
Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial

Análisis exploratorio: el beneficio es independiente de HRD en la población no-BRCaM

Non-BRCaM cohort: HRD-positive

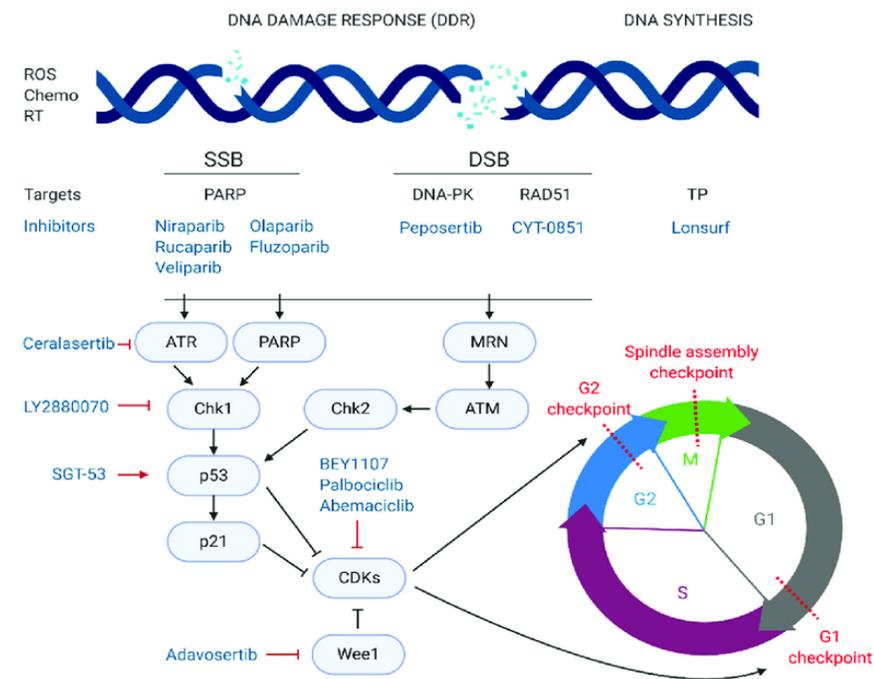


Non-BRCaM cohort: HRD-negative



Estudios en Marcha para revertir Resistencias

Estudio	DIANA	TRATAMIENTO	Población	Fase
NCT03579316	WEE-1/PARP	Adavosertib+olaparib, o adavosertib monoterapia	CO recurrente con progresión a previo tratamiento con IPARP	II, RTC
DUETTE NCT04239014	ATR/PARP	Ceralasertib+olaparib, o Olaparib, o placebo	CO recada platino sensible, con resistencia adquirida previa a IPARP	II, RTC
NCT02502266	Angiogénesis/PARP	Cediranib + olaparib, o quimioterapia	CO resistente o refractario a platino	III, RCT
NCT03924245	HDAC/PARP	Entinostat + olaparib	CO resistente y refractario a platino	I/II
NCT03057145	CHK1/PARP	Prexasertib + olaparib	Tumores sólidos avanzados	I



García-Sampedro A et al, *J Clin. Med.* 2021, 10, 566.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040566>

Escenarios tras la progresión a iPARPs

5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Combinación de iPARP con inhibidores de WEE1

Fase II .EFFORT trial.ADAVOSERTIB inhibidor Wee-1

Recurrent epithelial ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer with documented PD on any PARPi as treatment or maintenance; unlimited prior tx; measurable disease per RECIST v1.1; ECOG PS 0/1 (N = 80)

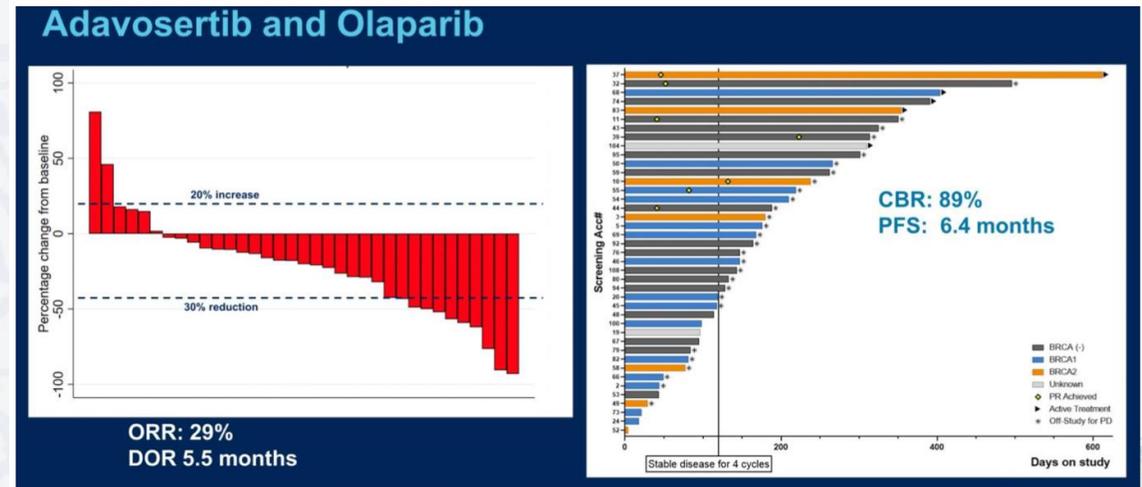
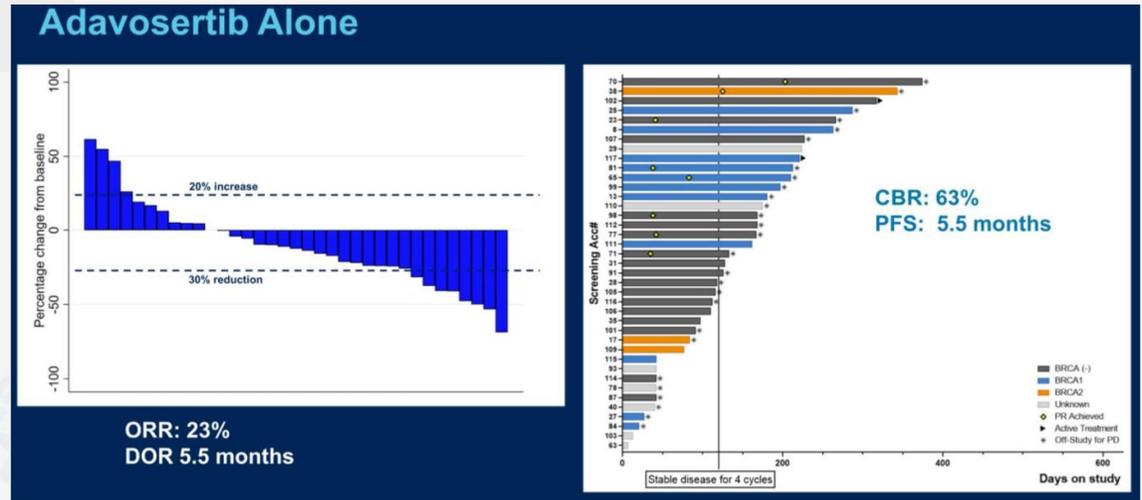
Adavosertib 300 mg QD
Days 1-5, 8-12 Q3W
(n = 39)

Adavosertib 150 mg QD,
Days 1-3, 8-10 +
Olaparib 200 mg BID
Days 1-21
Q3W (n = 41)

Response assessment Q6W
(every 2 cycles)

Until PD or unacceptable toxicity; optional biopsy at PD

- **Primary endpoint:** ORR
- **Secondary endpoints:** DoR, DCR, PFS, OS, safety



Escenarios tras la progresión a iPARPs

5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Combinación de iPARP con inhibidores de WEE1

Fase II .EFFORT trial: ADAVOSERTIB INHIBIDOR Wee-1

BRCA mut. Clinical activity

Response in mBRCA	Adavosertib (n = 15)	Adavosertib + Olaparib (n = 16)
Best overall response, n (%)		
▪ PR	3 (20)	3 (19)
▪ SD	10 (67)	12 (75)
▪ PD	2 (13)	1 (6)
ORR, % (95% CI)	20 (4-48)	19 (4-46)
DoR (95% CI)	5.6 (5.5-NR)	6.4 (5.6-NR)
SD >4 mo, n (%)	7 (47)	10 (62)
Clinical benefit rate, % (95% CI)	67 (33-88)	81 (54-96)
Duration of clinical benefit (95% CI)	5.6 (4.6-8.1)	5.6 (3.7-NR)

BRCA wt. Clinical activity

Response in wtBRCA	Adavosertib (n = 16)	Adavosertib + Olaparib (n = 18)
Best overall response, n (%)		
▪ PR	5 (31)	7 (39)
▪ SD	10 (63)	10 (56)
▪ PD	1 (6)	1 (6)
ORR, % (95% CI)	31 (11-59)	39 (17-64)
DoR (95% CI)	4.1 (2.8-NR)	8.7 (2.8-NR)
SD >4 mo, n (%)	6 (38)	10 (56)
Clinical benefit rate, % (95% CI)	69 (41-89)	94 (73-100)
Duration of clinical benefit (95% CI)	4.1 (2.8-7.4)	8.4 (3.1-10.1)

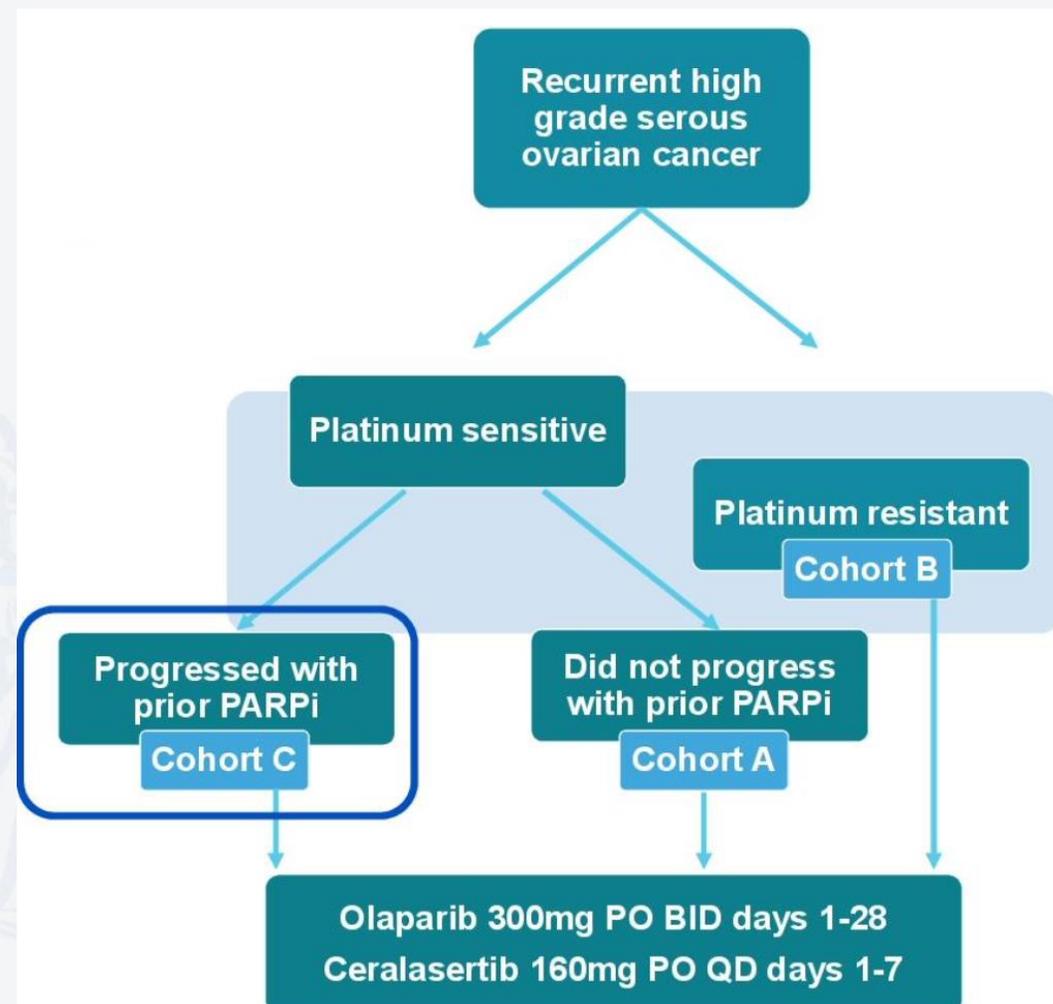
Escenarios tras la progresión a iPARPs

5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Combinación de iPARP con inhibidores de ATR

CAPRI Study: Ceralasertib + Olaparib
Cohort C (Progressed with prior PARPi)

Platinum sensitive recurrent HGSOC
HR Deficient
Clinical benefit from prior PARPi
No intervening chemotherapy since last PARPi



Escenarios tras la progresión a iPARPs

5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Combinación de iPARP con inhibidores de ATR

CAPRI Study: Ceralasertib + Olaparib

Cohort C (Progressed with prior PARPi)

13 subjects

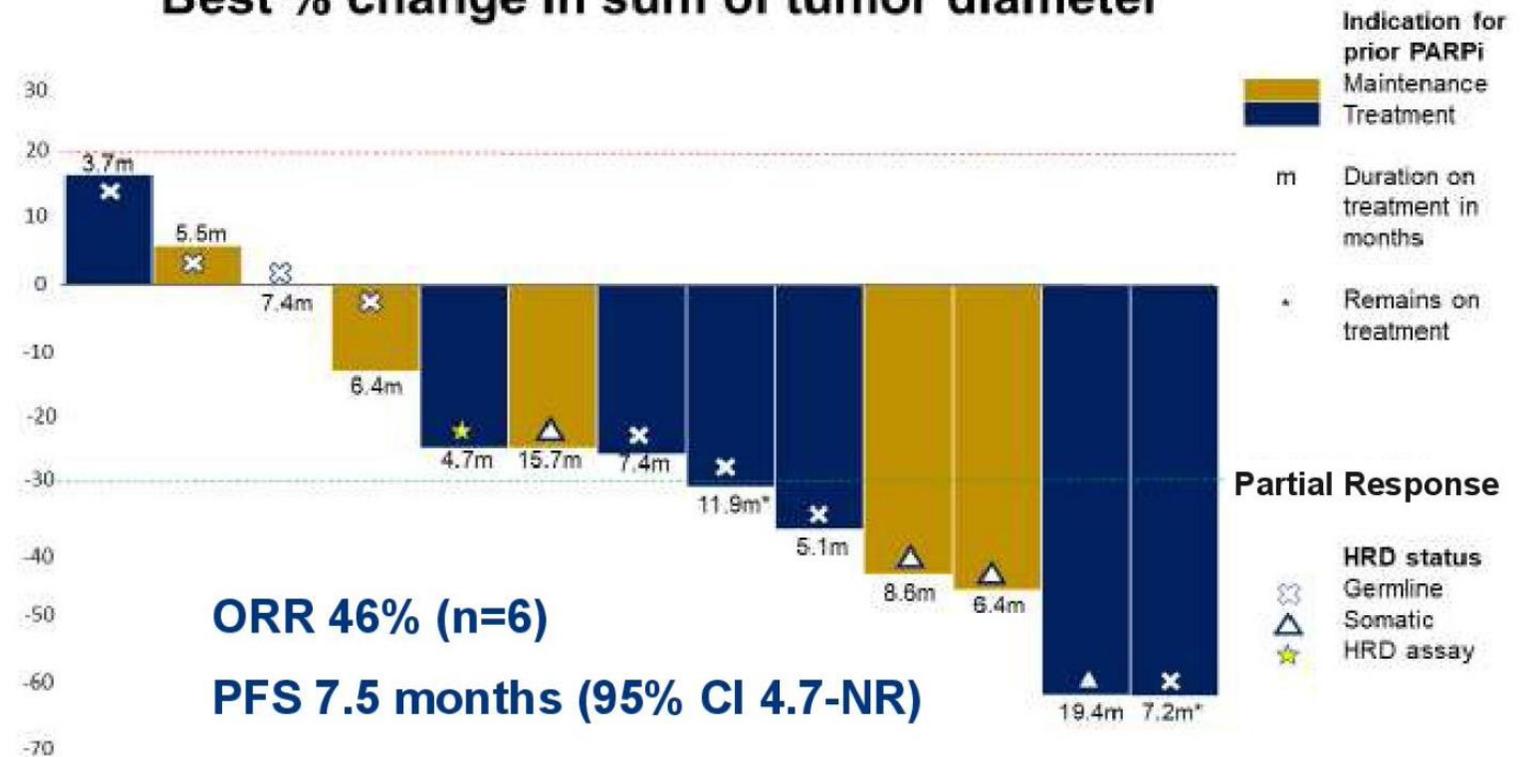
BRCA/HRD

- Germline BRCA^{MUT} 69% (n=9)
- Somatic BRCA^{MUT} 23% (n=3)
- Positive HRD score 8% (n=1)

Prior PARPi

- 1st line maintenance 8% (n=1)
- 2nd line maintenance 38% (n=5)
- Treatment 54% (n=7)

Best % change in sum of tumor diameter



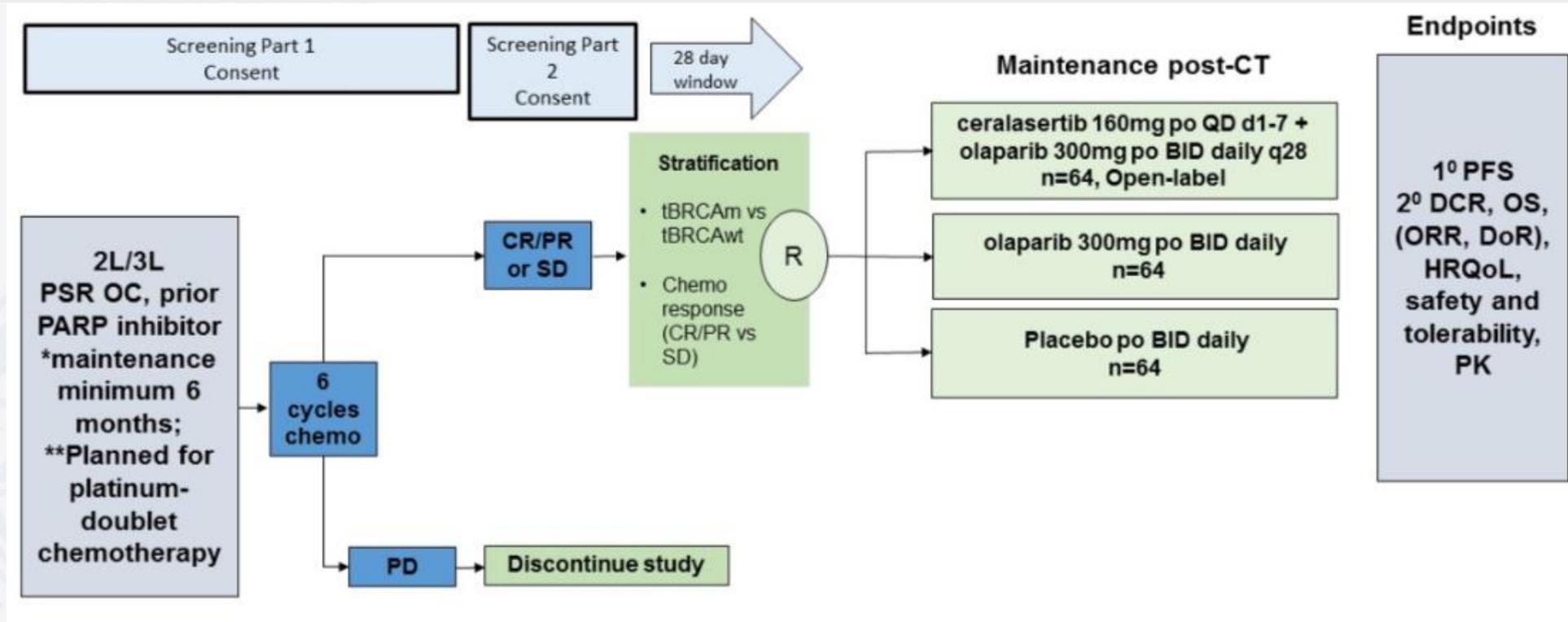
Escenarios tras la progresión a iPARPs

5. ¿Qué nuevas estrategias de combinación se están estudiando para revertir resistencias a IPARP?

Combinación de iPARP con inhibidores de ATR

DUETTE STUDY: CERALASERTIB

Phase II randomized, multicenter study to investigate the efficacy and tolerability of a second maintenance treatment in patients with platinum- sensitive relapsed epithelial ovarian cancer, who have previously received poly(ADP- ribose) polymerase (PARP) inhibitor maintenance treatment



Escenarios tras la progresión a iPARPs

Estrategias terapéuticas Post-iPARP

Therapeutic Strategies for the Post-PARPi space

Which therapies or rational combinations are most promising to take forward to phase III RCTs?

Overcoming Resistance

Combination PARPi studies

DUETTE (Olaparib, Ceralasertib)
AVANOVA2 (Niraparib, Nivolumab)
ANITA (Platinum, Atezolizumab, Niraparib)
EVOLVE (Olaparib, Cediranib)
REFMAL 495 (Olaparib, AZD5153)
REVOLVE (PARPi + VEGFi + anti-PD-1)
EFFORT

Rational resensitization

Bypassing Resistance

Non-cross resistant agents

MIRASOL (Mirvetuximab Soravtansine)
G-Quadraplex stabilizer CX 5461
PESCO (Pembrolizumab, DPX-Survivac)
REVOLVE (VEGFi combination (chemo, anti-PD-1, or cell cycle inhibitors))

Pick a different target – DDR or other

Recent or Ongoing Trials Looking at Patients Post-PARP Inhibitor

PARPi re-challenge

OReO (Olaparib)
QUADRA (Niraparib)

Identify patients with continued sensitivity- the PARPi version of Platinum sensitivity

Conclusiones

- No hay un tratamiento estándar tras progresión a iPARP.
- La resistencia al platino y la resistencia a iPARP comparten mecanismos de acción pudiendo presentar resistencias cruzadas.
- Los análisis exploratorios de ensayos prospectivos y series retrospectivas parecen mostrar una respuesta menor a la esperada al platino tras progresión a iPARP sobre todo en recaídas con ILP <12 meses.
- La combinación de trabectedina-DLP se puede considerar en pacientes pretratadas con platino e iPARP en función del contexto clínico y estrategia terapéutica.
- En pacientes pretratadas con iPARP, el retratamiento con olaparib tras respuesta a platino aumenta la SLP independientemente de biomarcador ,aunque un 40-45% de las pacientes eran resistentes a olaparib.
- Estudios en marcha de combinaciones (iPARP + inhibidor WEE-1; iPARP + inhibidor ATR) como estrategia para revertir resistencias tras progresión a iPARP.

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

Gracias

