

**.cáncer.** XII FORO  
DE **ovario**  
Y OTROS TUMORES  
GINECOLÓGICOS

El reto del manejo de la paciente  
tras progresión a IPARP:

**¿Qué interrogantes  
quedan por resolver?**

Ma Pilar Barretina Ginesta  
Institut Català d'Oncologia  
Girona



## Conflictos de interés

- Consultoría o asesoría: Astra-Zeneca, MSD, GSK, Clovis, Pharmamar, Eisai.
- Ponencias: Astra-Zeneca, MSD, GSK, Clovis, Pharmamar.
- Asistencia a congresos: Astra-Zeneca, MSD, GSK, Pharmamar.

# Opciones de tratamiento tras progresión a iPARP

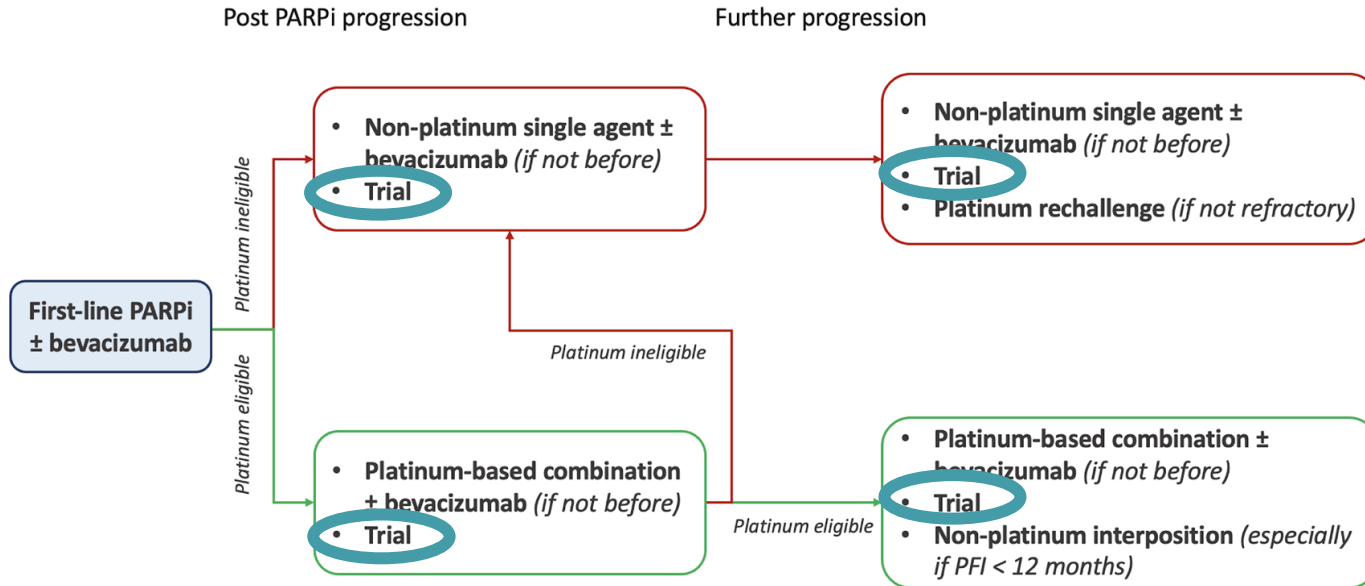
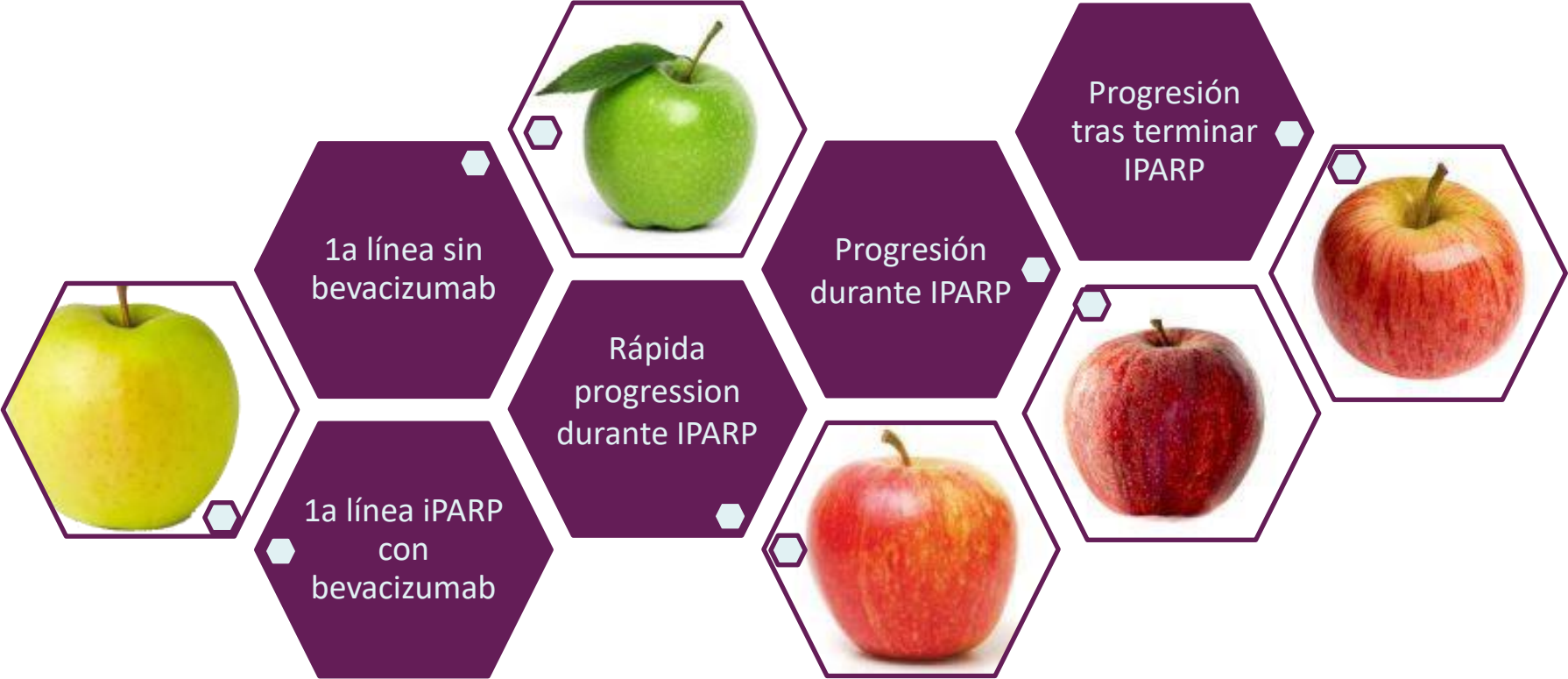


Figure 4 Overview of the current treatment algorithm after poly (ADP- ribose) polymerase inhibitor (PARPi) progression in ovarian cancer. PFI, platinum-free interval.

# Progresión tras completar iPARP vs Progresión durante el mantenimiento con iPARP



# ¿ Es la paciente elegible para retratamiento con platino?

Platino sensible/resistente/refractaria

Paciente para la que el platino es la mejor opción vs paciente para la que el platino no es la mejor opción

Paciente elegible para platino o no elegible para platino

## Statement 8

*Platinum-based regimens as the reference group (32 of 33 groups approved, one opposed\*)*

- 1 Platinum-containing regimens should be the reference group in patient populations in which response to platinum is expected; these populations include patients with:
  - Tumours without progression during platinum therapy or shortly following the last platinum dose (eg, within 12 weeks) and
  - Have responded to the most recent platinum therapy, or the patient had no prior platinum therapy, or no residual tumour at the start of platinum therapy

# ¿La respuesta a retratamiento con platino será la esperada?

## iPARP en recaída, retrospectiva

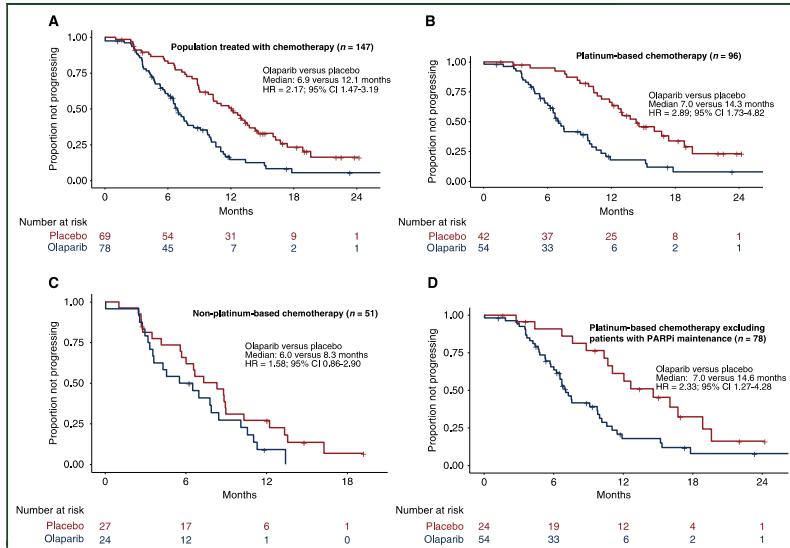


Figure 2. Time to second progression according to subsequent therapy type. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PARPi, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor.

Frenel JS, et al. Ann Oncol 2022

- Datos retrospectivos sugieren una peor respuesta a platino en las pacientes que han recibido iPARP.
- ¿Es razonable pensar que pueda ocurrir lo mismo en la primera línea?

Oncology 156 (2020) 38–44

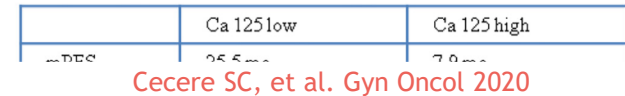


Table 2. ORR, PFS and OS in PS patients receiving subsequent platinum by BRCA mutation.

	Total n = 74	BRCA MUTANT n = 35	BRCA WT/Others n = 39	p
Best response to CT administered after PARPi progression, n (%):		0	0.004	
CR	6 (8.1%)	5 (14.3%)	1 (2.6%)	
PR	25 (33.8%)	9 (25.7%)	16 (41.0%)	
SD	20 (27.0%)	5 (14.3%)	15 (38.5%)	
PROG	23 (31.1%)	16 (45.7%)	7 (17.9%)	
OS *	20.6 (13.6–28.9)	16.4 (9.3–27.5)	24.2 (17.2, NR)	0.036
PFS *	6.6 (6–9.2)	3.5 (2.5–8.6)	7.5 (6.5–10.1)	0.030

\* excluding patients included in the OREO study.

Romeo M, et al. Cancers(Basel) 2022

# ¿La respuesta a retratamiento con platino será la esperada?

## Ensayos pivotaes de primera línea

**Table 1** Overview of the pivotal phase III randomized controlled trials with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) in the first-line setting.

Parameter	SOLO1	PAOLA1	PRIMA	PRIME	ATHENA-MONO
Drug	Olaparib	Olaparib+bevacizumab	Niraparib	Niraparib	Rucaparib
Histotype	HGSOC and HGEOC	HGSOC and HGEOC	HGSOC and HGEOC	HGSOC and HGEOC	HGSOC and HGEOC
Eligibility	► Stage II-IV ► BRCAm ► Response to platinum	► Stage II-IV ► HRD-positive ► Response to platinum ► At least two cycles of bevacizumab with chemotherapy	► Stage III with RT-0, NACT, or inoperable ► Stage IV ► Response to platinum	► Stage II-IV ► Response to platinum	► Stage III-IV undergoing surgical cytoreduction (complete resection was permitted) ► Response to platinum
Starting dose	300mg twice daily	300mg twice daily + 15mg/kg every 3 weeks	Initially fixed dose of 300mg, then individualized dose: 300mg (if weight >77kg and platelet count >150 000/µl) or 200mg	Individualized dose: 300mg (if weight >77kg and platelet count >150 000/µl) or 200mg	600mg twice daily
Duration	Up to 2 years (in the absence of unacceptable toxicity or PD)	► Olaparib: up to 2 years (in the absence of unacceptable toxicity or PD) ► Bevacizumab: up to 15 months/22 cycles (in the absence of toxicity or PD)	Up to 3 years (in the absence of unacceptable toxicity or PD)	Up to 3 years (in the absence of unacceptable toxicity or PD)	Up to 2 years (in the absence of unacceptable toxicity or PD)
Mutational status	BRCAm	HRD-positive	All-comers	All-comers	All-comers
HRD test	-	Myriad MyChoice	Myriad MyChoice	BCI	FoundationOne
Benefit across biomarkers					
ITT	7-year OS: 67.0% vs 48.5% (HR: 0.55; 95% CI 0.40 to 0.76, p<0.004)	5-year OS: 47.3% vs 41.5% (HR: 0.92; 95% CI 0.76 to 1.12)	3.5-year PFS: 13.8 vs 8.2 months (HR: 0.66; 95% CI 0.56 to 0.79, p<0.0001)	PFS: 24.8 vs 8.3 months (HR: 0.45; 95% CI 0.34 to 0.60, p<0.001)	PFS: 20.2 vs 9.2 months (HR: 0.52; 95% CI 0.40 to 0.68, p<0.0001)
BRCAm	-	5-year OS: 73.2% vs 53.8% (HR: 0.60; 95% CI 0.39 to 0.93, p<0.001)	1.2-year PFS: HR 0.40; 95% CI 0.27 to 0.62	PFS: NR vs 10.8 months (HR: 0.40; 95% CI 0.23 to 0.68, p<0.001)	PFS: NR vs 14.7 months (HR: 0.40; 95% CI 0.21 to 0.75, p<0.001)
HRD+ (including BRCAm)	-	5-year OS 65.5% vs 48.4% (HR: 0.62; 95% CI 0.45 to 0.85, p<0.001)	3.5-year PFS: 24.5 vs 11.2 months (HR: 0.52; 95% CI 0.40 to 0.68, p<0.0001)	PFS: HR 0.48	PFS: 28.7 vs 11.3 months (HR: 0.47; 95% CI 0.31 to 0.72, p<0.0004)
HRD-/BRCAwt	-	5-year OS: 54.7% vs 44.2% (HR: 0.71; 95% CI 0.45 to 1.13, p<0.001)	1.2-year PFS: HR 0.50; 95% CI 0.31 to 0.83	PFS: 24.8 vs 11.1 months (HR: 0.58; 95% CI 0.36 to 0.93, p=0.022)	PFS: 20.3 vs 9.2 months (HR: 0.58; 95% CI 0.33 to 1.01, p=0.022)
HRD-	-	5-year OS: 25.7% vs 32.3% (HR: 1.19; 95% CI 0.88 to 1.63)	3.5-year PFS: HR 0.65; 95% CI 0.49 to 0.87, p<0.00038	PFS: HR 0.41; 95% CI 0.25 to 0.65, p<0.001	PFS: 12.1 vs 9.1 months (HR: 0.65; 95% CI 0.45 to 0.95)
Limitations	Lack of bevacizumab arm	Lack of PARPi alone arm	► Lack of bevacizumab arm ► Low-risk patients (stage III with no residual disease after primary debulking surgery) were excluded	Lack of bevacizumab arm	Lack of bevacizumab arm

BRCAm, BRCA-mutated; BRCAwt, BRCA-wild type; CI, confidence interval; HGEOC, high-grade endometrioid ovarian cancer; HGSOC, high-grade serous ovarian cancer; HR, hazard ratio; HRD, homologous recombination deficiency; ITT, intention-to-treat population; NACT, neoadjuvant chemotherapy; NR, not reached; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, median progression-free survival; RCT, randomized clinical trial; RT, residual tumor.

- Aún sin datos prospectivos disponibles de eficacia de platino a la progresión tras mantenimiento con iPARP en primera línea.

# ¿Qué papel tiene bevacizumab?: tras progresión a iPARP en pacientes sin bevacizumab previo

## Ensayos fase 3 de bevacizumab en la recaída

**Table 2** Efficacy of Bev on PFS and OS in recurrent ovarian cancer

Study	Chemo	Median PFS (months)			Median OS (months)			References
		Control	Bev	HR	Control	Bev	HR	
AURELIA	All	3.4	6.7	0.48	13.3	16.6	0.85	JCO 2014 [19], JCO 2015 [20]
	wT	3.9	10.4	0.46	<b>13.2</b>	<b>22.4</b>	<b>0.65</b>	
	PLD	3.5	5.4	0.57	14.1	13.7	0.91	
	topotecan	2.1	5.8	0.32	13.3	13.8	1.09	
OCEANS	GC	8.4	12.4	0.48	35.2	35.5	1.03	JCO 2012 [23]
GOG213	TC	10.4	13.8	0.63	<b>37.3</b>	<b>42.2</b>	<b>0.83</b>	Lancet Oncol 2017 [24]

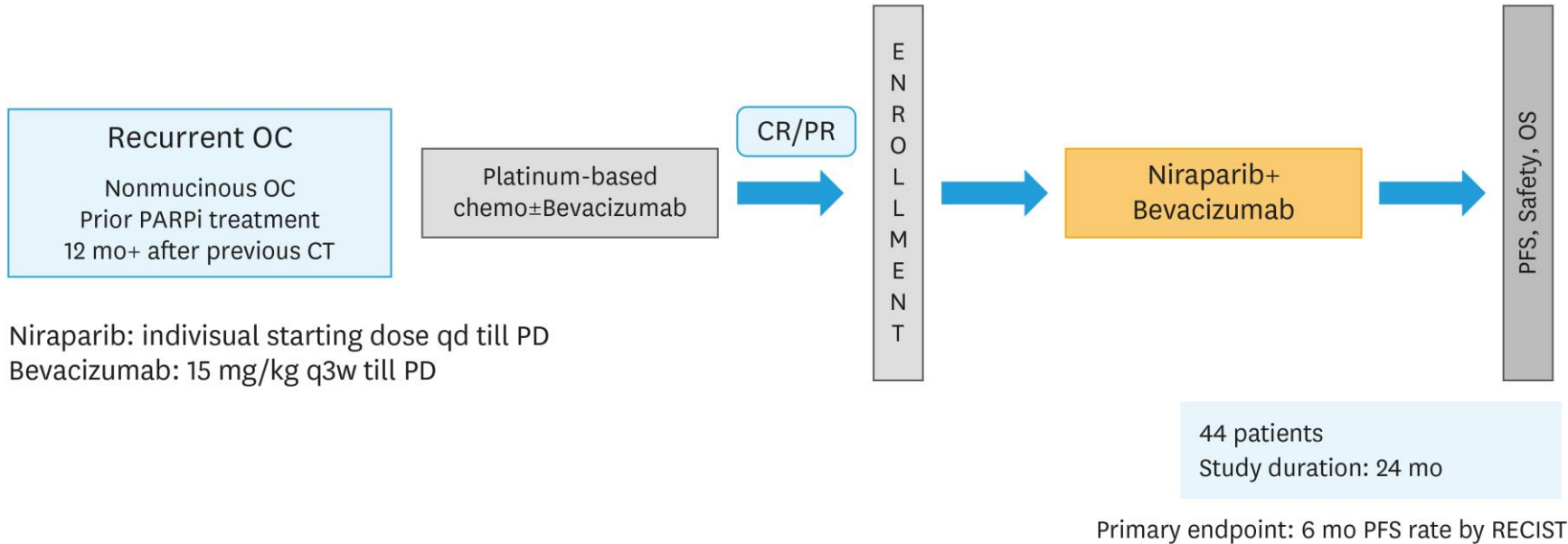
In the weekly paclitaxel (wT) arm of the AURELIA study and in the GOG213 study, the addition of Bev resulted in prolonged OS (bolded values)

- Ensayos desarrollados en población con la definición antigua de sensibilidad a platino (>6m o <6m).
- Sin estratificación o cohortes según BRCA/HRD.
- Pacientes que no habían recibido PARPi.
- ¿Puede mejorar los resultados de la quimioterapia basada en platino tras iPARP?



# ¿Qué papel tiene bevacizumab?: tras progresión a iPARP en pacientes sin bevacizumab previo

*NIRVANA-R: fase II no randomizado*



NCT04734665

# ¿Qué papel tiene bevacizumab?: tras progresión a iPARP en pacientes con bevacizumab previo

MITO16b/MANGO—OV2/ENGOT-ov17: Beneficio de mantener bevacizumab tras la progresión a bevacizumab de primera línea

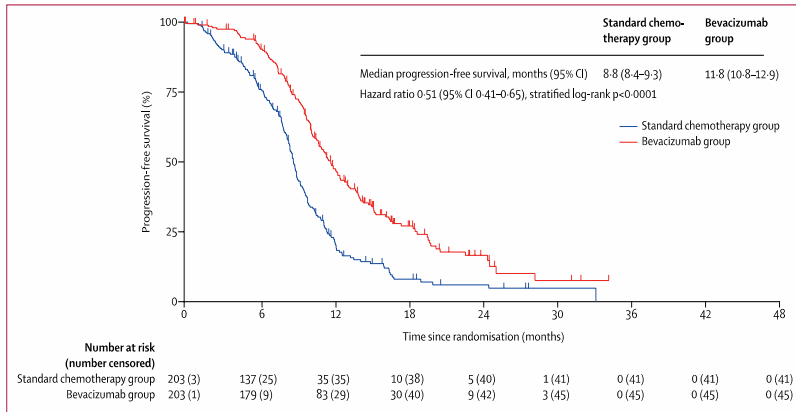


Figure 2: Kaplan-Meier estimated curves of progression-free survival

¿Se mantendría este beneficio en las  
pacientes que hayan recibido  
bevacizumab en combinación con iPARP?

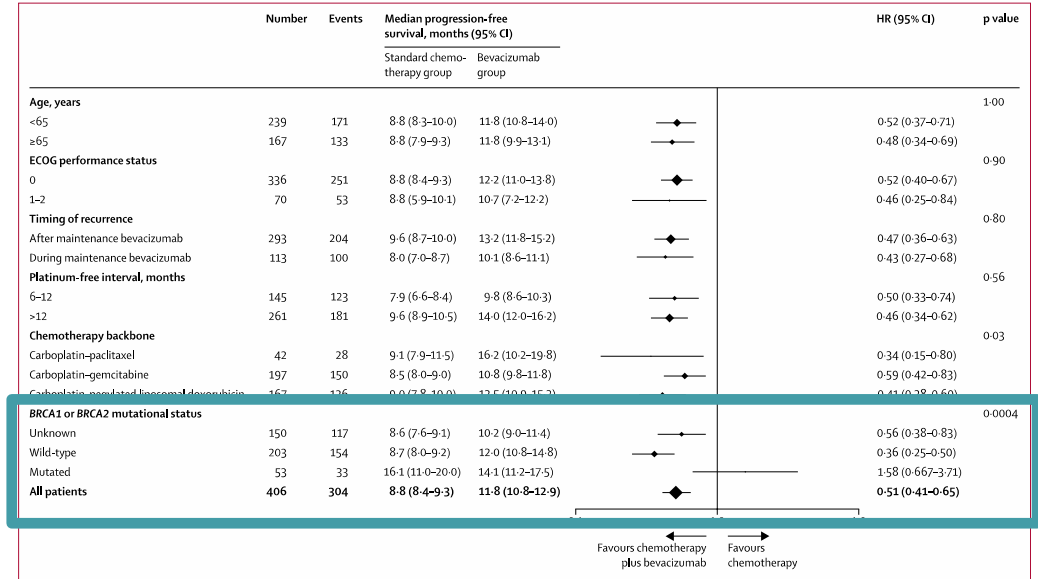


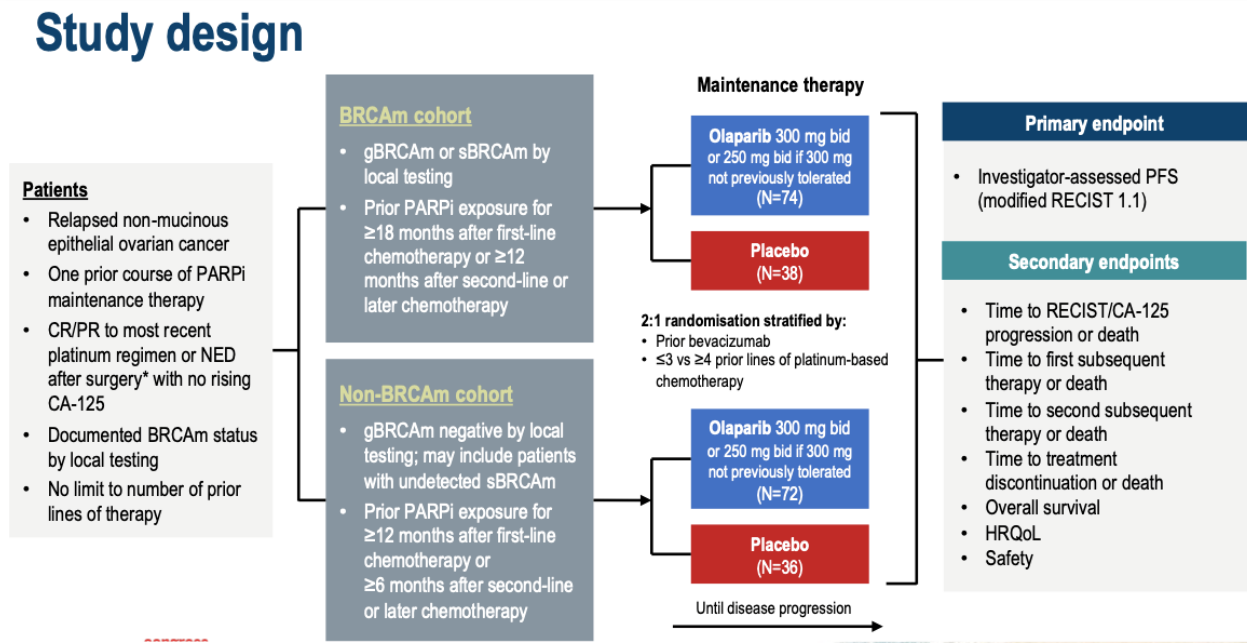
Figure 3: Forest plot of subgroup analysis of progression-free survival

The size of symbols is proportional to the number of patients in each subgroup. Interaction p values were calculated by the likelihood-ratio test of two nested models, with and without interaction. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. HR=hazard ratio.

# ¿Qué pacientes pueden beneficiarse de un retratamiento con iPARP?

Ensayo OREO

## Study design



Pacientes con iPARP en primera línea (2 líneas de platino previas):

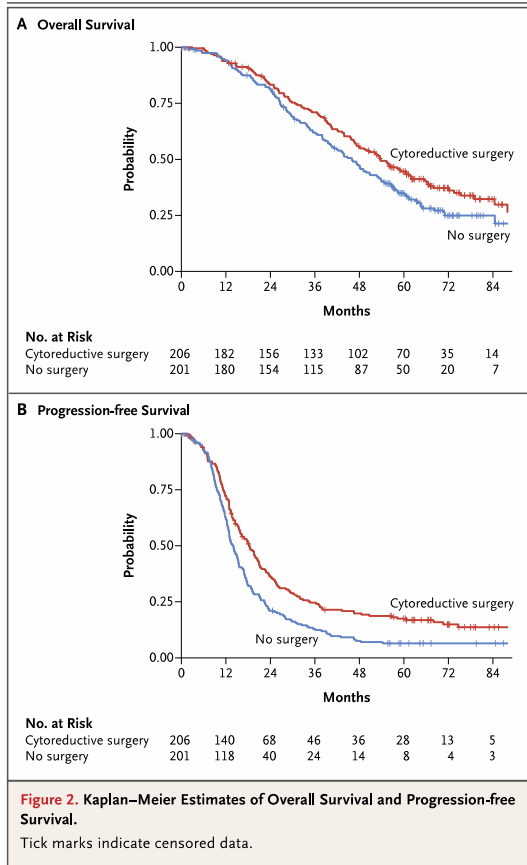
<10% en la cohorte BRCAmut

<15% en la cohorte de non-BRCAmut



# ¿Tiene un papel la cirugía de citoreducción secundaria en la recaída tras iPARP?

## DESKTOP III



mOS 53,7 vs 46m (HR 0,75; IC 95% 0,59-0,93; p=0,02)

Pacientes con cirugía R=0, mOS 61,9m

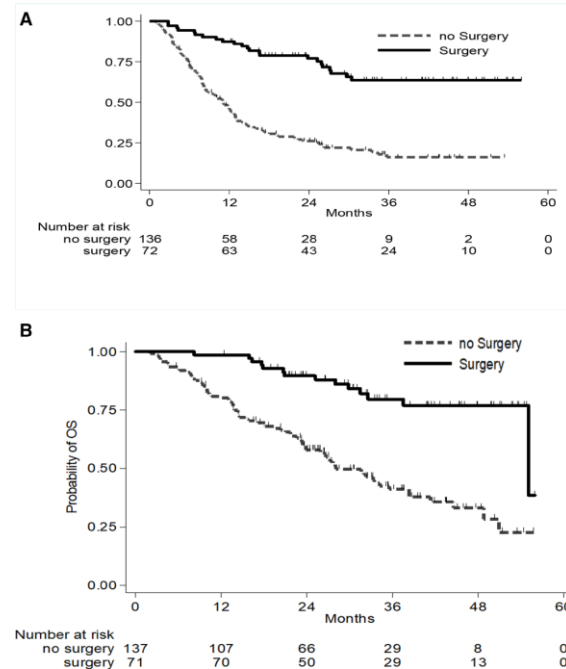
La introducción de los iPARP en primera línea, ¿mitigaría el efecto de la cirugía de citoreducción secundaria o por el contrario, lo mejoraría?

¿La cirugía de citoreducción secundaria podría eliminar volumen tumoral de células resistentes, incrementando la posibilidad de respuesta al platino subsiguiente?

# ¿Tiene un papel la cirugía de citoreducción secundaria en la recaída tras iPARP?

Datos retrospectivos en población no tratada con iPARP en 1aL

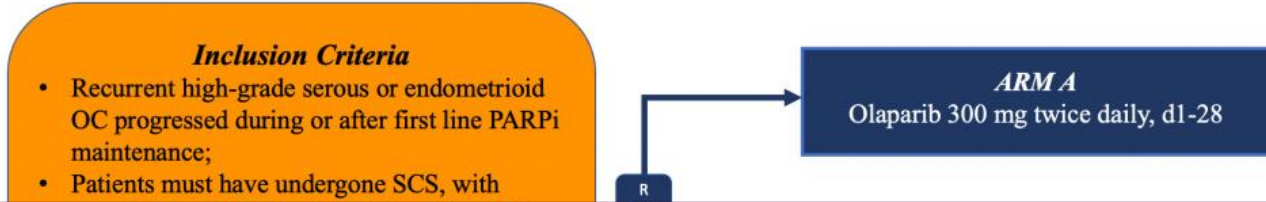
- N=470p BRCA mut
  - 72p tratadas con cirugía de citoreducción secundaria, doblete de platino y mantenimiento con iPARP
  - 137 tratadas solo con doblete de quimioterapia
- Seguimiento 33.7m
  - mSLP no alcanzada vs 11m ( $p < 0.001$ )
  - mOS 55 vs 28m ( $p < 0.001$ )
- ¿Podrían estos datos ser similares en la población que recibe iPARP en primera línea?



**Figure 1** (A) progression-free survival in 72 patients undergoing surgery vs 136 not operated patients. (B) overall survival in 71 patients undergoing surgery vs 137 not operated patients.

# ¿Debemos seguir con el iPARP si la paciente presenta una oligoprogresión tratable localmente durante el mantenimiento?

MITO 35b



Cambiando el patrón de progresión con el iPARP ¿cómo actuar ante una oligoprogresión?

Dra. Cristina Martín, *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

### Stratification Factors

- BRCA genes status (mutated vs wild type)
- RT after second surgery (present vs absent)
- Type of progression to first line PARPi (during maintenance vs after its completion)

\*

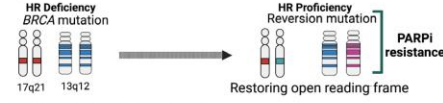
- 1) Carboplatin (AUC5) + PLD 30mg/m<sup>2</sup> d1q28
- 2) Carboplatin (AUC4) + Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> on d1,8q21
- 3) Carboplatin (AUC5) + Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> d1q21

NCT05255471

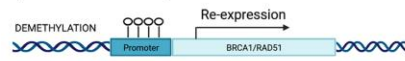
# ¿Podemos detectar la resistencia a iPARP? ¿Cómo podemos revertirla?

## A HR restoration

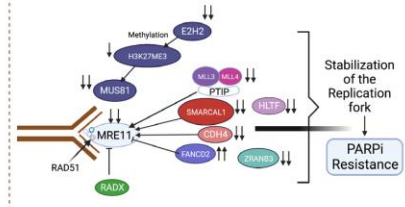
### A) BRCA/RAD51C/D/PALB2 RE-EXPRESSION



### B) BRCA Promoter Demethylation



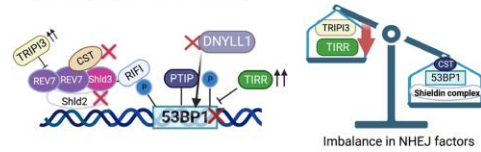
## C Restoration of Replication Fork Stability



¿Podemos detectar la resistencia a iPARPs? De la preclínica a la clínica  
Dr. Alejandro Pérez Fidalgo, Hospital Clínico Univ. de Valencia



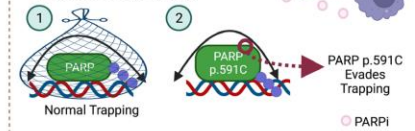
### B) Downregulation of NHEJ = re-wiring



### A) Loss of PARG

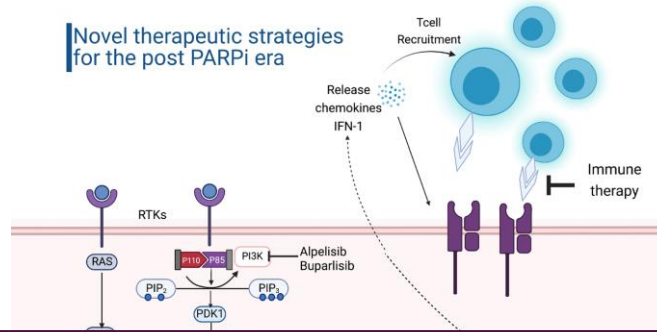


### C) Diminished PARP trapping

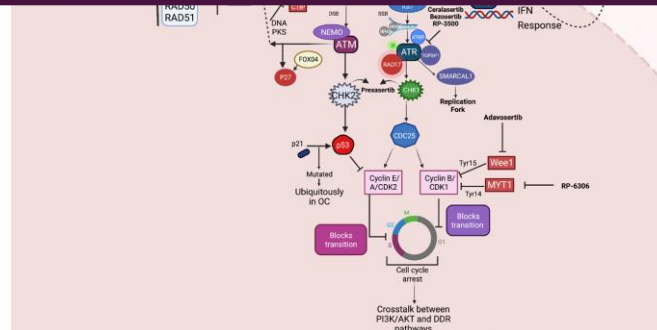




# ¿Qué pacientes van a necesitar nuevas opciones de tratamiento?



Avanzando en el tratamiento para los pacientes Platino Resistente  
Dra. Lucía Alonso, *Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander*



## CONCLUSIONES

- No hay duda del gran beneficio de la introducción de los iPARP al tratamiento de la primera línea en cáncer epitelial de ovario avanzado.
- Para las pacientes que recaen habiendo recibido iPARP en primera línea, se abren distintos escenarios en los que quedan muchas dudas por resolver:
  - ¿Van a tener la misma eficacia los tratamientos anteriormente estudiados y establecidos como estándar?
  - ¿Qué papel tiene bevacizumab?
  - ¿Cómo identificamos a las pacientes con resistencia a platino/iPARP en la recaída?
  - ¿Qué pacientes pueden beneficiarse de un retratamiento con iPARP?
  - ¿Tiene un papel la cirugía de citoreducción secundaria en la recaída tras iPARP?
  - ¿Debemos seguir con el iPARP si la paciente presenta una oligoprogresión tratable localmente durante el mantenimiento?
  - ¿Podemos detectar la resistencia a iPARP? ¿Cómo podemos revertirla?
  - ¿Qué pacientes van a necesitar nuevas opciones de tratamiento?

## CONCLUSIONES



MUCHAS  
GRACIAS

