

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

Avanzando en el tratamiento para las pacientes platino resistentes

Lucía Alonso Buznego

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla





Conflictos de interés

- Advisory: Pharmamar
- Ponencias: GSK, Pharmamar, Roche, Clovis Oncology

Guión

1. Contexto y abordaje actual

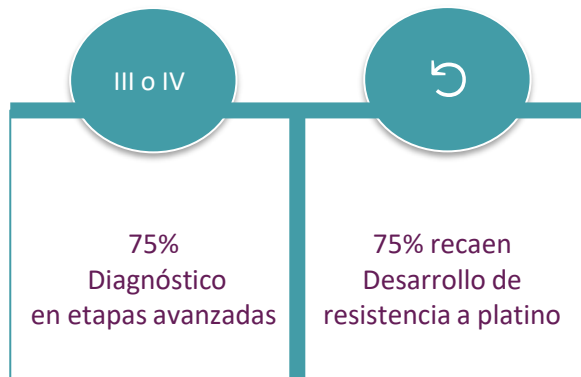
2. Nuevos horizontes

3. Reflexiones

Contexto y abordaje actual

♀ 5ª causa de muerte.

~ 200.000 muertes anuales.



Supervivencia global del cáncer de ovario resistente a platino es < 12 meses

Resistencia a platino

- Definición: tiempo de progresión desde última dosis de platino.
- Clásicamente < 6 meses desde última dosis de platino.
- Actualización del consenso GCIG (2022).

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

Globocan 2022

Vergote I et al, Lancet Oncology 2022

Colombo et al, Crit Rev Oncol Hematol 2014

Contexto y abordaje actual

Cáncer de ovario platino resistente

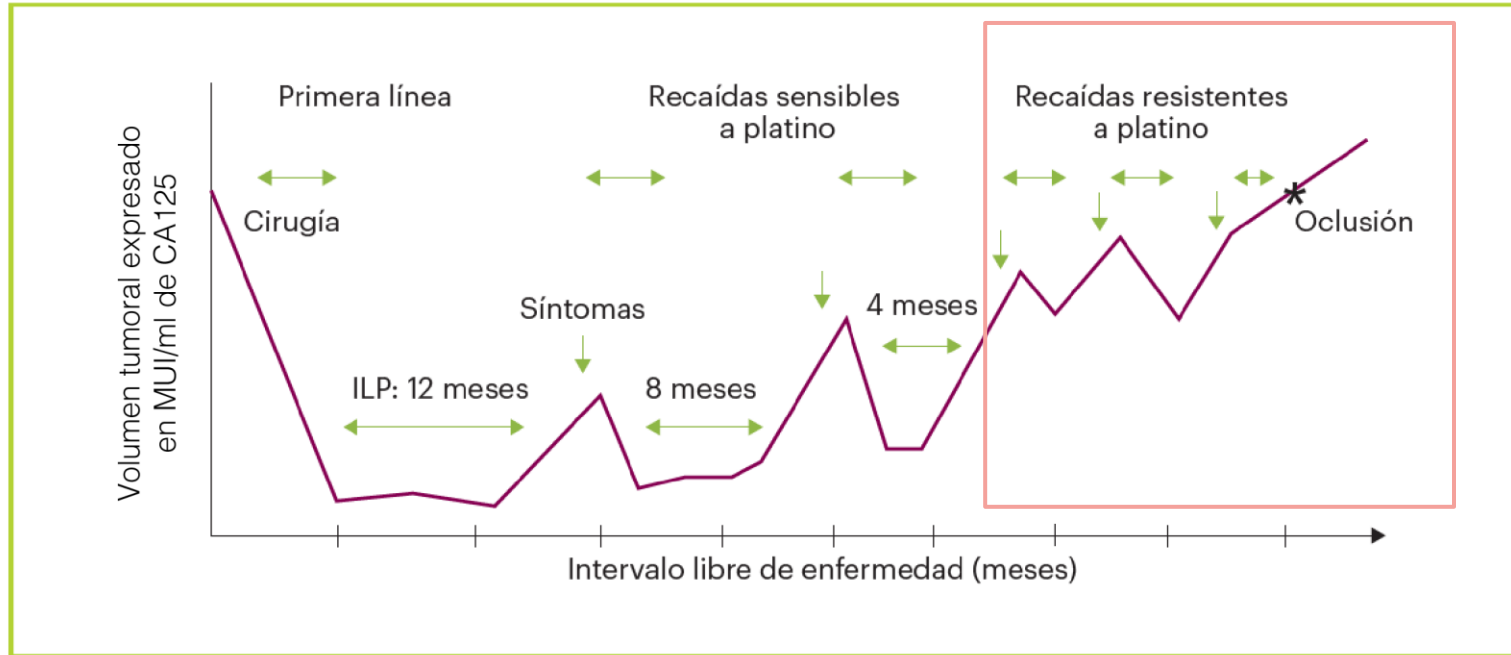
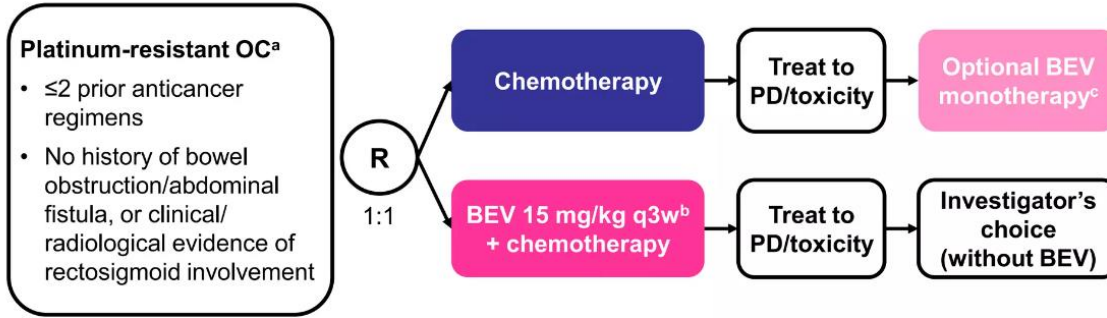


Figura extraída de Giornelli GH. Springerplus. 2016.

Contexto y abordaje actual

Estudio AURELIA



Stratification factors:

- Chemotherapy selected
- Prior anti-angiogenic therapy
- Treatment-free interval (<3 vs 3–6 months from previous platinum to subsequent PD)

Chemotherapy options (investigator's choice):

- Paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, 15, & 22 q4w
- Topotecan 4 mg/m² days 1, 8, & 15 q4w (or 1.25 mg/m², days 1–5 q3w)
- PLD 40 mg/m² day 1 q4w

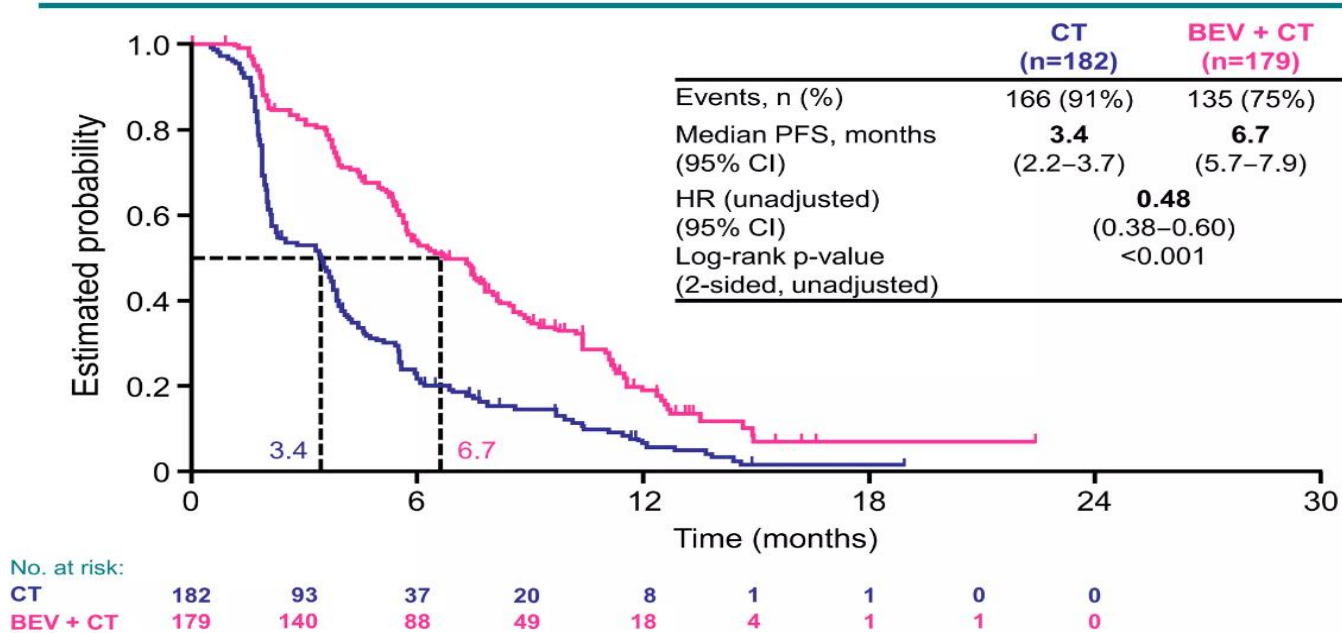
Objetivo primario: PFS

Objetivos secundarios: ORR, OS, quality of life, safety

Contexto y abordaje actual

Estudio AURELIA

Progression-free survival



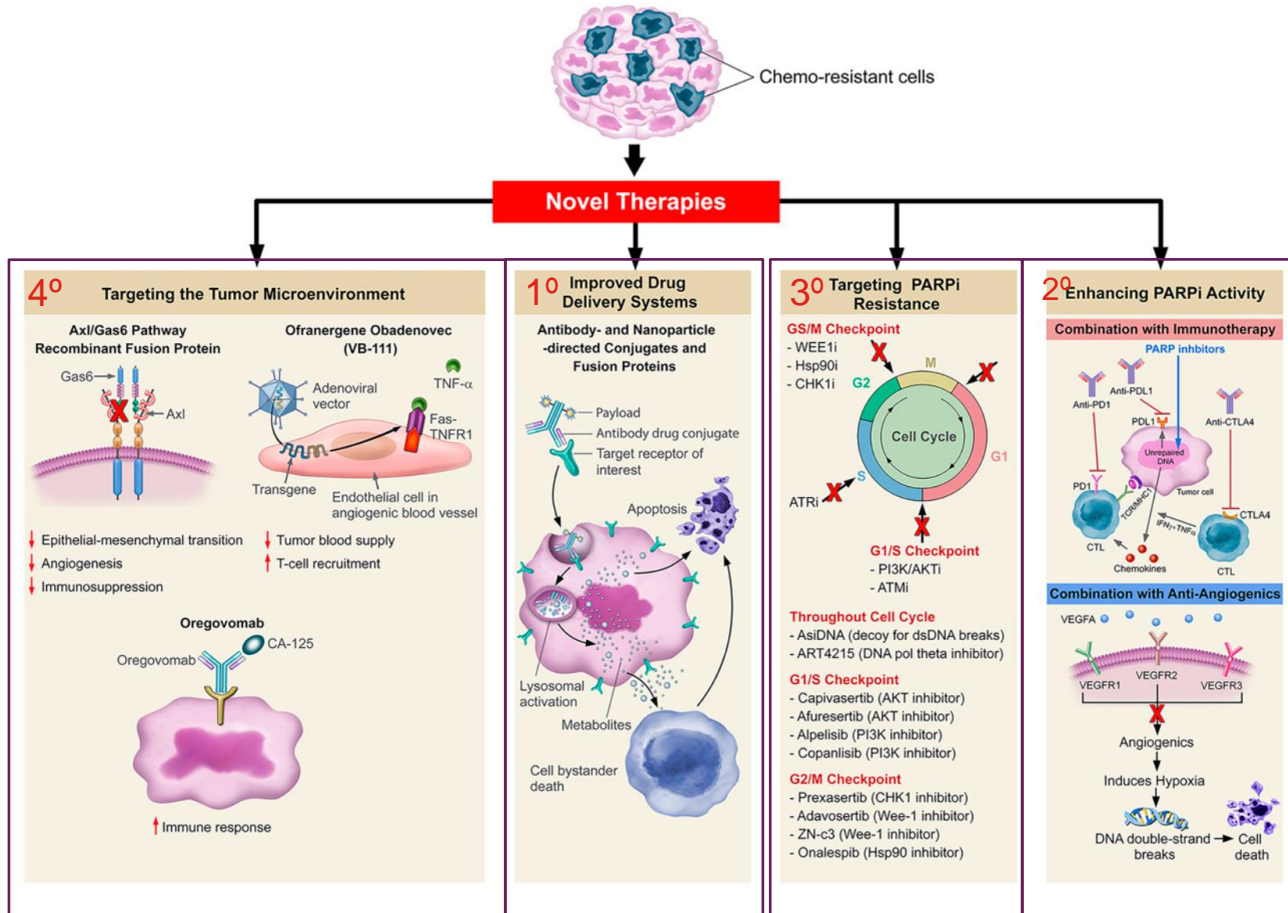
Guión

1. Contexto y abordaje actual

2. Nuevos horizontes

3. Reflexiones

Nuevos horizontes

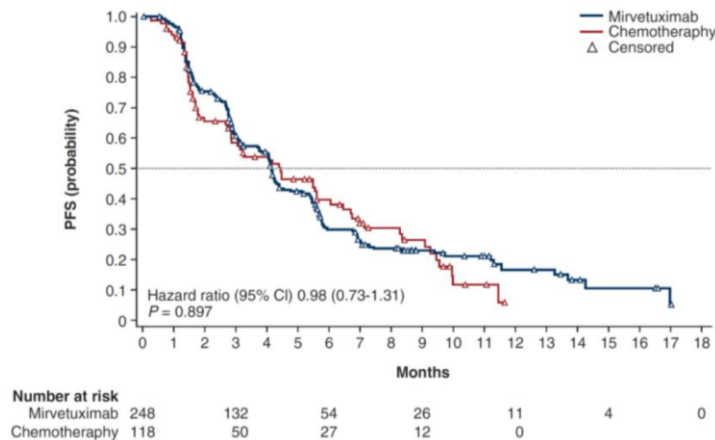


Nuevos horizontes

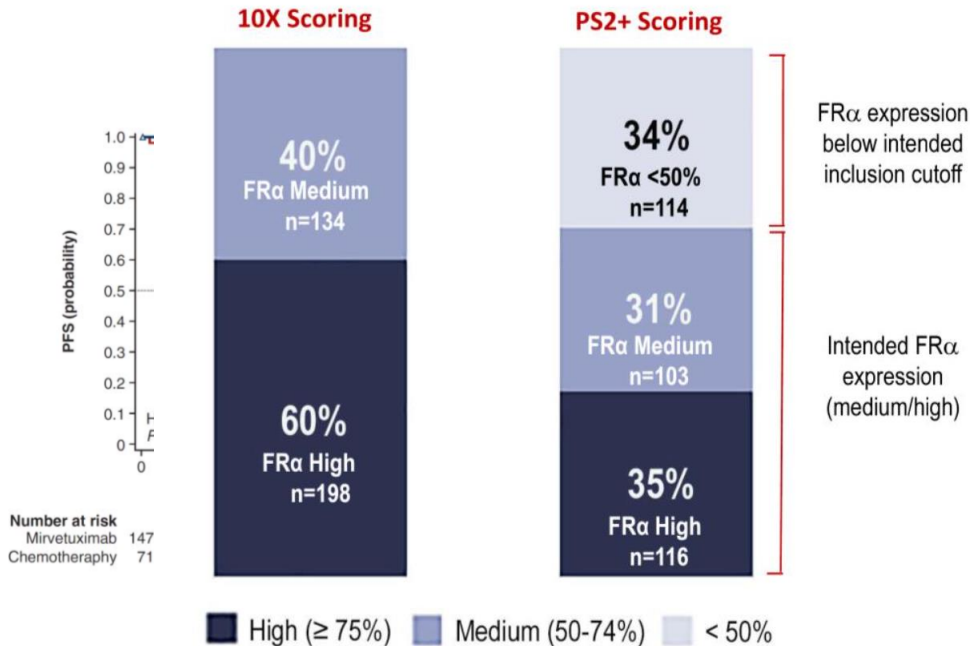
1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco

- Mirvetuximab-soravtansine

ITT population



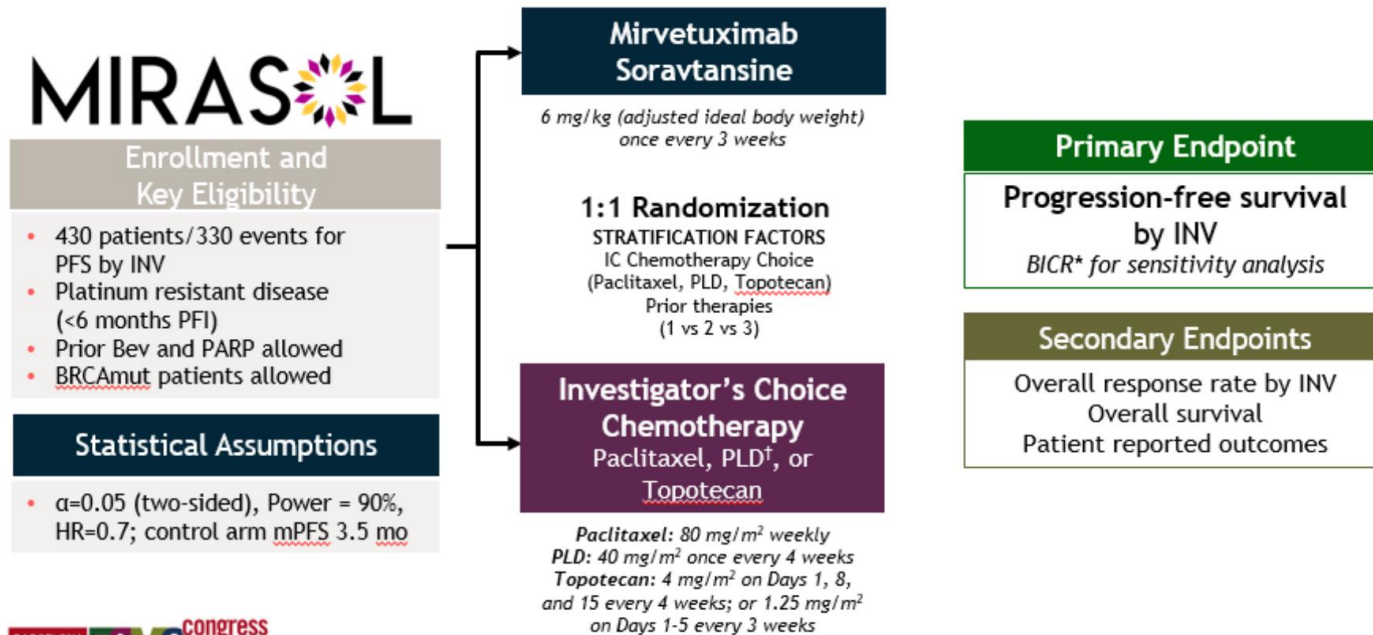
HR: 0.981 P=0.897
mPFS: 4.1 vs 4.4 months



Nuevos horizontes

1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco

- Mirvetuximab-soravtansine

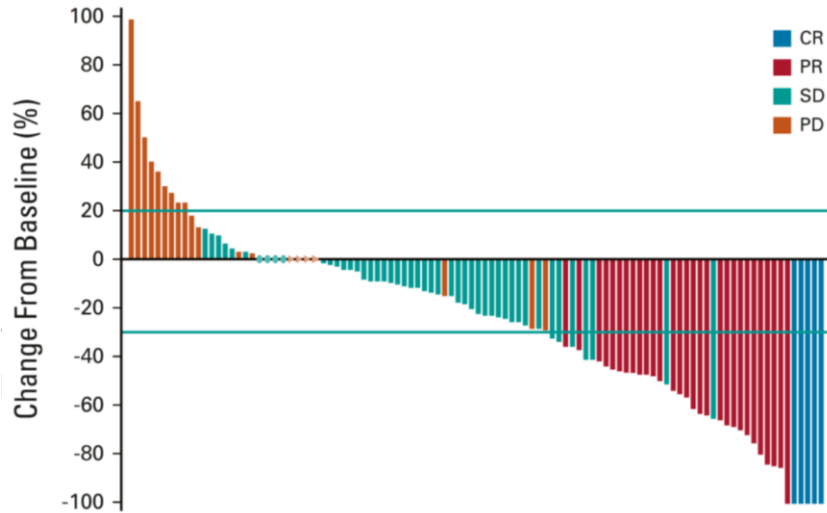


Nuevos horizontes

1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco



- SORAYA: FASE II



Outcome	Investigator-Assessed (N = 105)	BICR-Assessed (N = 95)
ORR, n (%) [95% CI]	34 (32.4) [23.6-42.2]	30 (31.6) [22.4-41.9]
Best overall response, n %		
CR	5 (4.8)	5 (5.3)
PR	29 (27.6)	25 (26.3)
SD	48 (45.7)	53 (55.8)
PD	20 (19.0)	8 (8.4)
Not evaluable	3 (2.9)	4 (4.2)
Median DoR, mo (95% CI)	6.9 (5.6-8.1)	11.7 (5.0-NR)
Median PFS, mo (95% CI)	4.3 (3.7-5.1)	5.5 (3.8-6.9)

Nuevos horizontes

1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco

- Upifitamab rilsodotin (XMT-1536) = UpRi

		All Dose Levels	Dose Group 36	Dose Group 43
NaPi2b-High (TPS ≥75)	N	38	16	22
	ORR, n (%)	13 (34)	7 (44)	6 (27)
	CR, n (%)	2 (5)	2 (13)	0
	PR, n (%)	11 (29)	5 (31)	6 (27)
	DCR, n (%)	33 (87)	12 (75)	21 (95)
All NaPi2b Levels	N	75	25	48
	ORR, n (%)	17 (23)	9 (36)	8 (17)
	CR, n (%)	2 (3)	2 (8)	0
	PR, n (%)	15 (20)	7 (28)	8 (17)
	DCR, n (%)	54 (72)	18 (72)	35 (73)

- **Median DoR in patients (all dose levels) with NaPi2b-high ovarian cancer (n=13): 5 months**
- No obvious difference in median DoR observed between Dose Groups 36 and 43

Nuevos horizontes

1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco

- Upifitamab rilsodotin (XMT-1536) = UpRi



UPLIFT: Ongoing Single-Arm Registrational Trial in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Fully Enrolled with ~270 Patients

Patients Enrolled Regardless of NaPi2b Expression

Inclusion Criteria:

Platinum-Resistant Ovarian Cancer
1 – 4 Prior Lines
Allow Grade 1 & 2 Peripheral Neuropathy

Exclusion Criteria:

1 – 2 Prior Lines Bevacizumab-naïve
Primary Platinum-Refractory Disease

Platinum-Resistant Standard of Care:

Single agent chemo (ORR 12%, DOR <4 mos¹, PFS ~3-4 mos, OS <12 mos, significant tox)

Primary Endpoint:

Confirmed ORR in NaPi2b positive population

Key Secondary Endpoint:

Confirmed ORR in overall population

Other Secondary Endpoints:

- Duration of response
- Safety

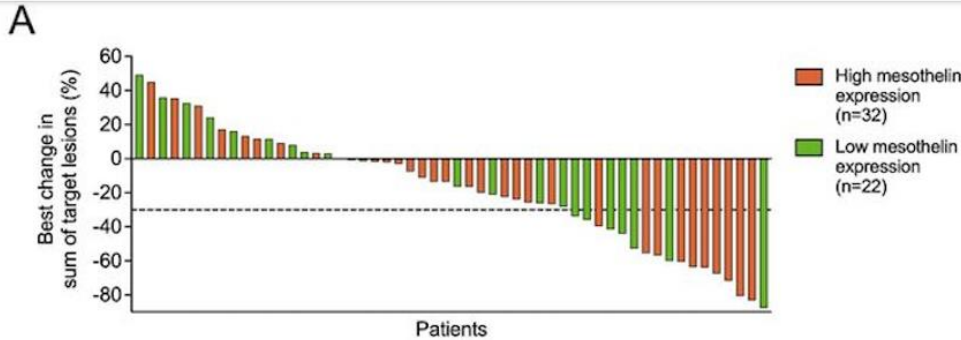
UpRi Dose:

36 mg/m² up to a max of ~80 mg

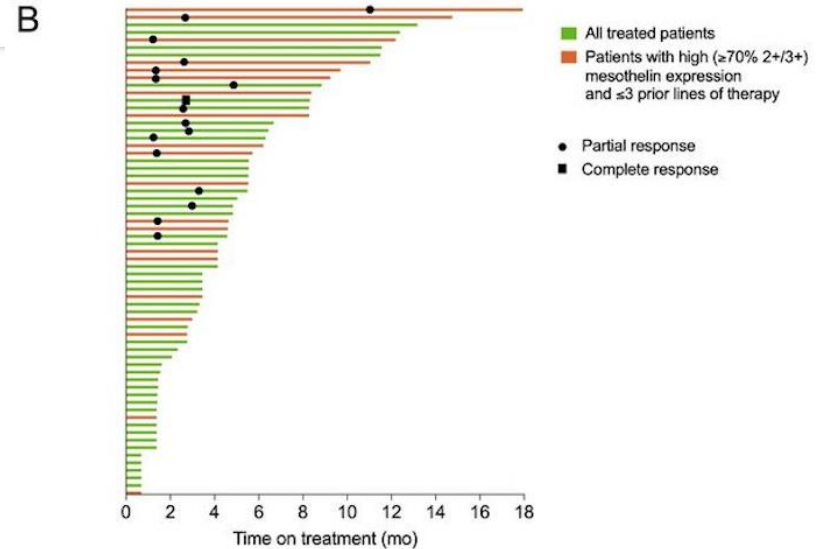
Nuevos horizontes

1ª Estrategia: mejorar penetrancia del fármaco

- Anetumab ravtansine (BAY 94-9343) Fase Ib



ORR 27,7%
SLP 5 meses
Mediana duración de respuesta: 7,6 meses



Nuevos horizontes

2ª estrategia: mejorar la actividad de inhibidores de PARP

Olaparib and α -specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial

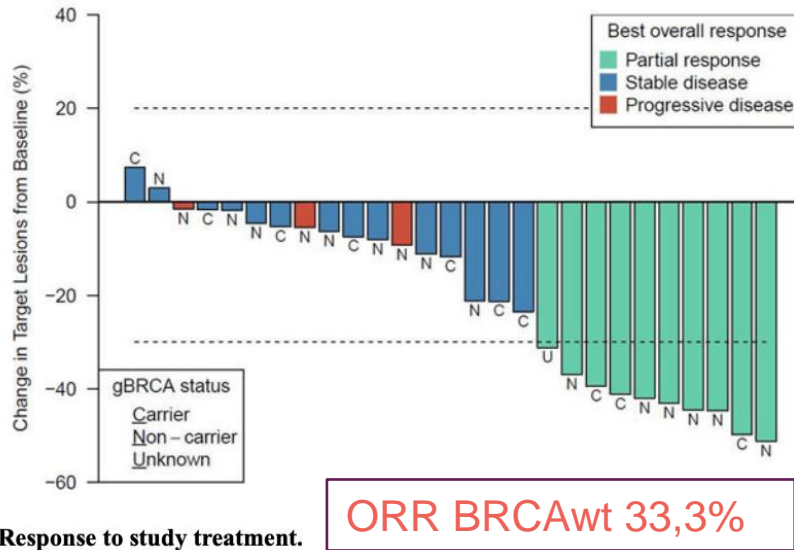


Figure 2. Response to study treatment.

ORR BRCAwt 33,3%

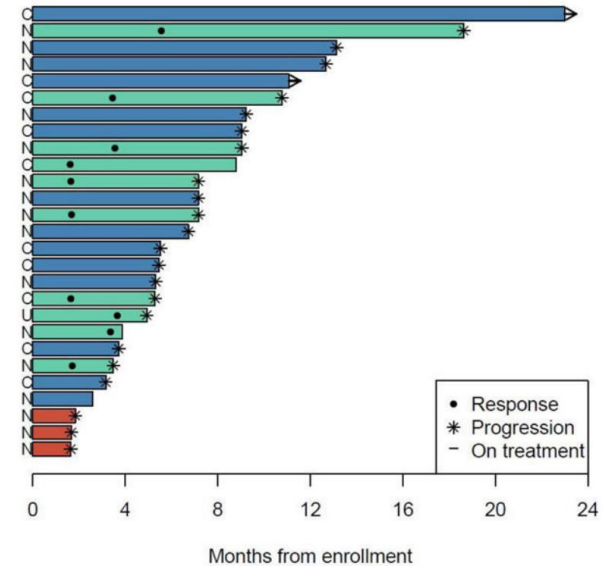
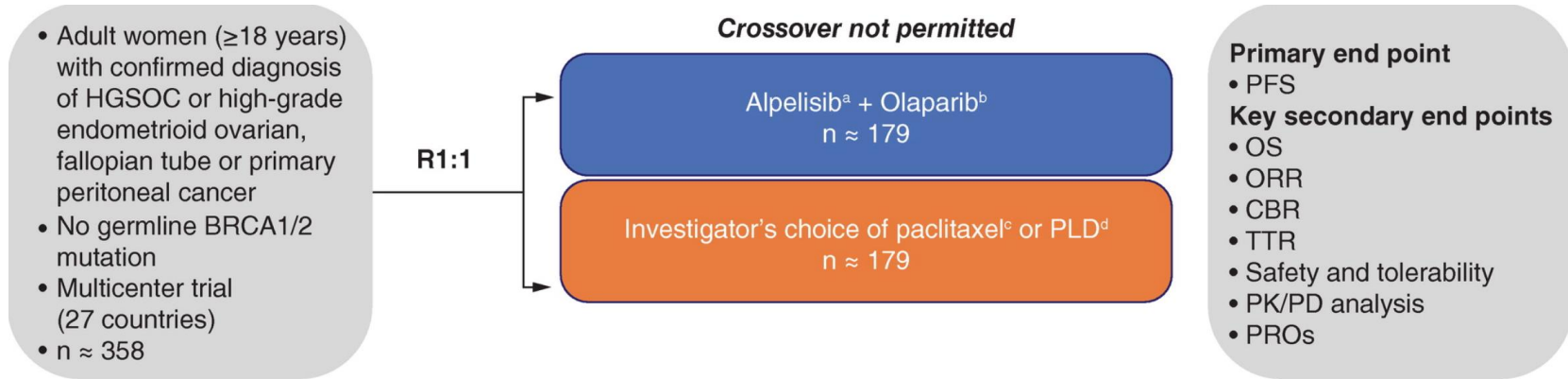


Figure 3. Duration of response and time-to-progression.

Nuevos horizontes

2ª estrategia: mejorar la actividad de inhibidores de PARP

- Fase III: EPIK-O/ENGOT-OV61 study

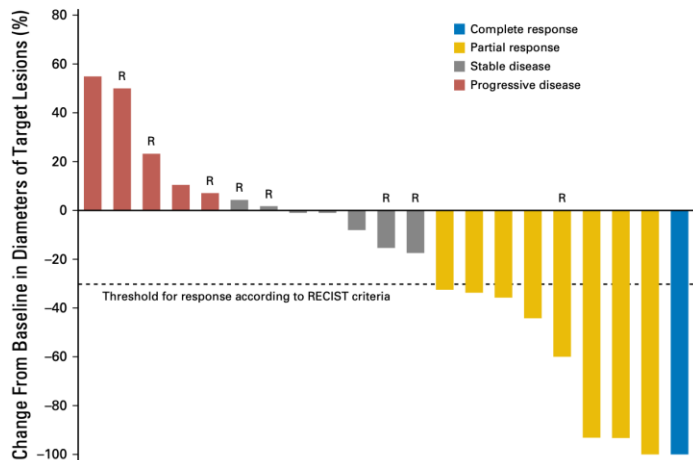


**Stratified by relapse from last platinum dose (<3/3–6 months),
prior PARP inhibitor use (yes/no), and prior bevacizumab use (yes/no)**

Nuevos horizontes

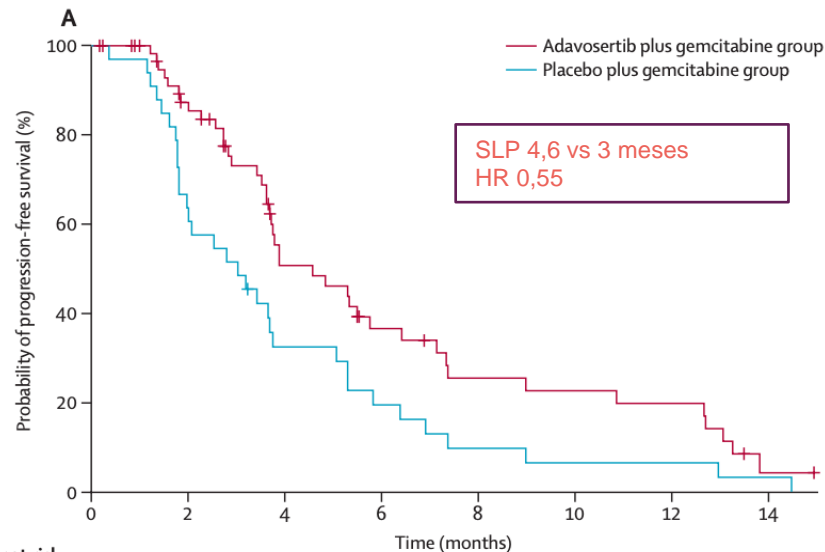
3ª estrategia: actuar sobre regulación del ciclo celular y la reparación del ADN

- Fase II: Carboplatino + Adavosertib



ORR 43%
SLP 5,3 meses
Mediana duración de respuesta: 7,6 meses

- Fase II aleatorizado: Gemcitabina + adavosertib/placebo

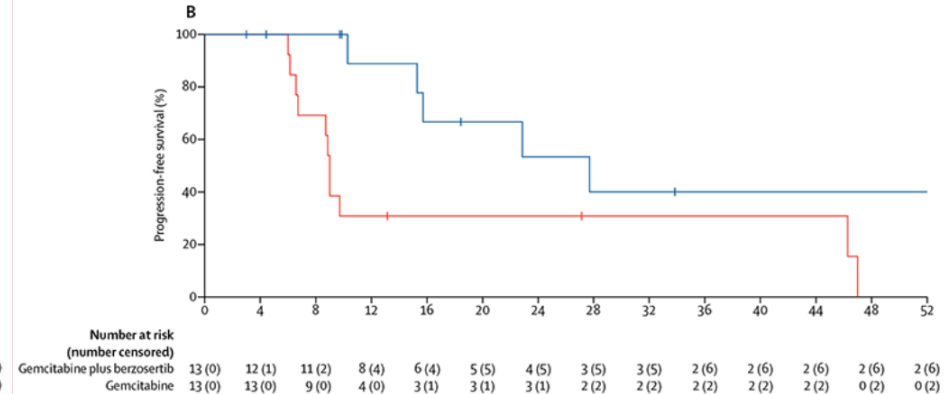
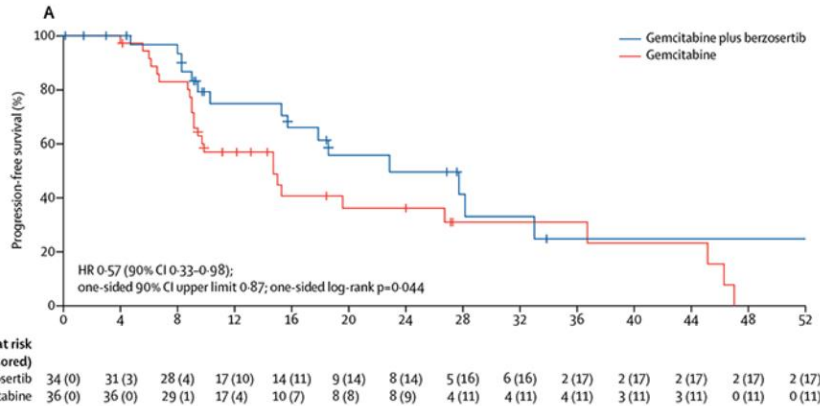


	Number at risk (number censored)	2	4	6	8	10	12	14
Adavosertib plus gemcitabine group	61 (0)	46 (8)	22 (15)	14 (17)	9 (18)	8 (18)	7 (18)	1 (19)
Placebo plus gemcitabine group	33 (0)	21 (0)	10 (1)	6 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (1)

Nuevos horizontes

3ª estrategia: actuar sobre regulación del ciclo celular y la reparación del ADN

- Fase II: Gemcitabina + berzosertib vs gemcitabina

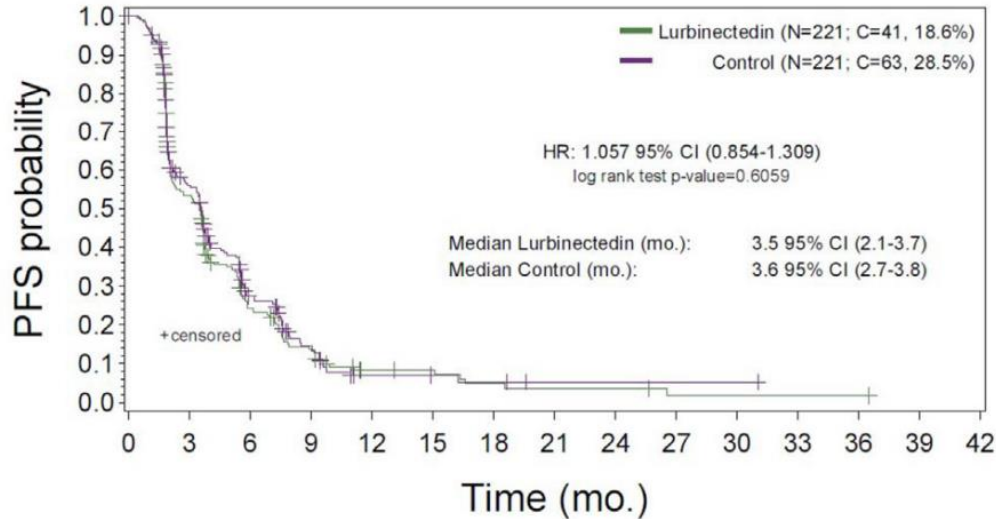


SLP: 22,9 vs 14,7 semanas
Mayor beneficio en pacientes con ILP < 3 meses.

Nuevos horizontes

4ª estrategia: actuación sobre el microambiente tumoral

- Lurbinectedina: CORAIL TRIAL



Number of patients at risk (censored)

Lurbinectedin	221(3)	105(19)	41(30)	21(32)	8(38)	7(39)	4(39)	3(39)	3(39)	1(40)	1(40)	1(40)	1(40)	.(41)
Control	221(15)	101(34)	38(50)	16(56)	5(59)	4(60)	3(60)	1(62)	1(62)	1(62)	1(62)	.(63)	.(63)	.(63)

REFLEXIONES

- El CO platino resistente continúa siendo un **reto** terapéutico.
- La **heterogeneidad** de mecanismos de resistencia dificulta el tratamiento.
- Paclitaxel + bevacizumab sigue considerándose **tratamiento de elección**.
- Detección de **biomarcadores** en ensayos precoces que ayuden a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.
- **Gran arsenal terapéutico nuevo** pero diferente 1ª línea con la incorporación de iPARP.
- Pacientes muy **pretratadas** → debemos evaluar calidad de vida y PROs.



MUCHAS GRACIAS