

XVII SIMPOSIUM

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN
EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

SALAMANCA, 22 Y 23 DE MAYO DE 2025

Cáncer de ovario: valor del análisis HRD en la optimización del tratamiento del cáncer de ovario avanzado

Dra. María Quindós Varela.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Conflict of interests

- Consultant or Advisory Role: AstraZeneca, GSK, Novartis, MSD, BMS, Pierre Fabre, Immunocore.
- Speaking: Pharmamar, AstraZeneca, MSD, Novartis, GSK, BMS, Pierre Fabre.
- Attending scientific meetings: AstraZeneca, Novartis, MSD, GSK, Pierre Fabre.

Despite curative intent, the majority of patients with advanced ovarian cancer relapse following first-line multimodal therapy

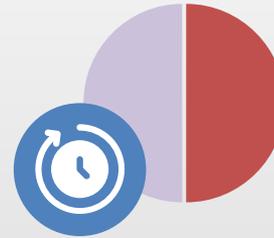
Almost **300,000**
women were **diagnosed** with
ovarian cancer in 2020¹



At least **60%** of newly
diagnosed women will have
advanced disease²



~70% of women relapse
within 3 years of first-line treatment^{3,4}



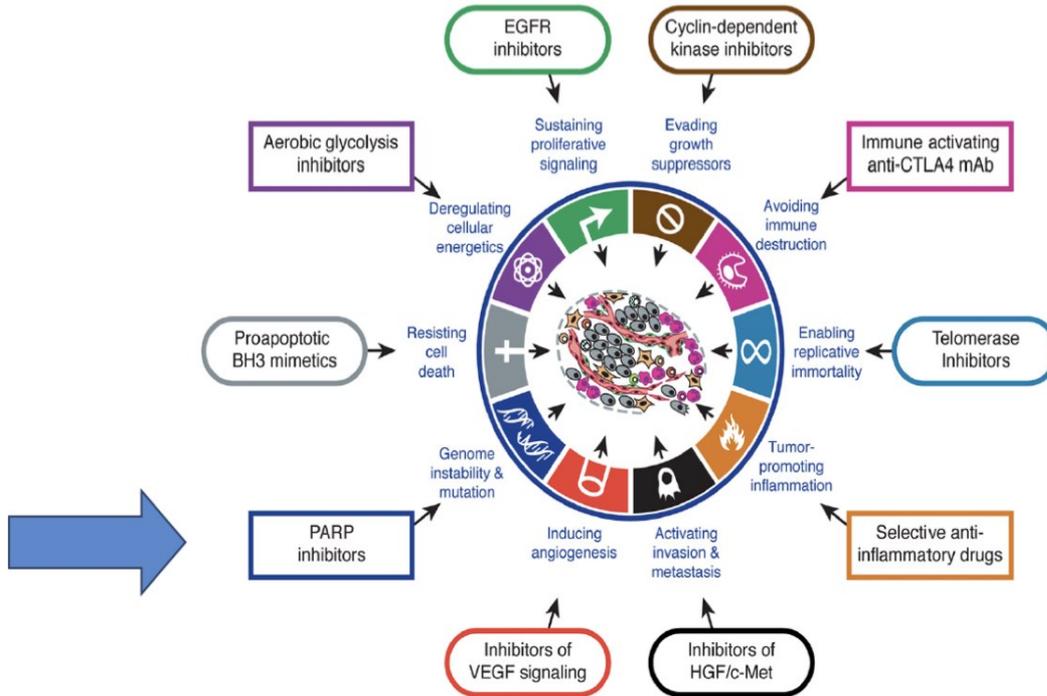
<50%
5-year survival for newly diagnosed
advanced ovarian cancer^{4,5}

**There is a significant need for better first-line treatment to improve outcomes
for women with ovarian cancer³⁻⁸**

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

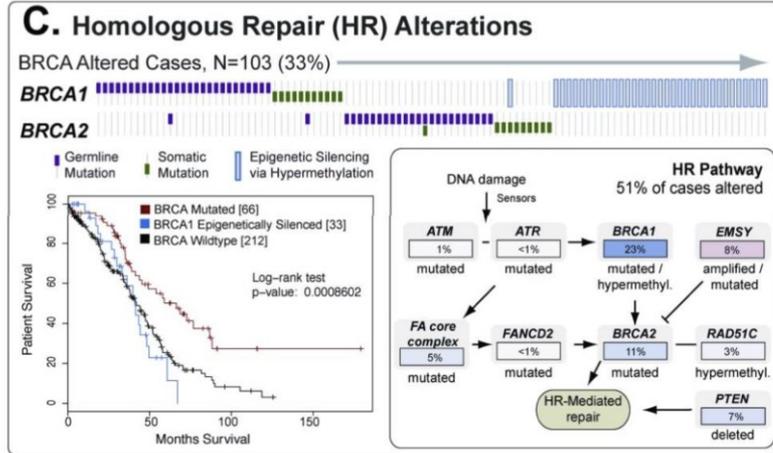
Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

Cell 144, March 4, 2011



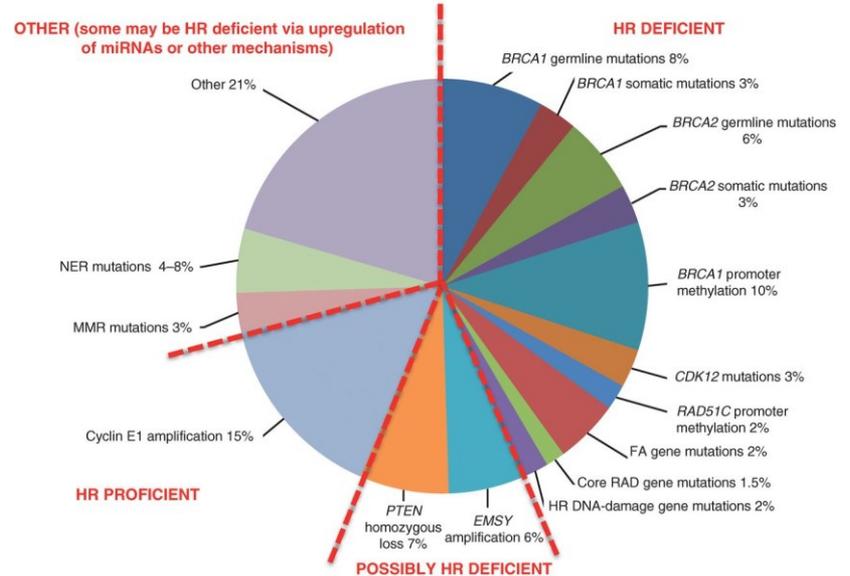
Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*



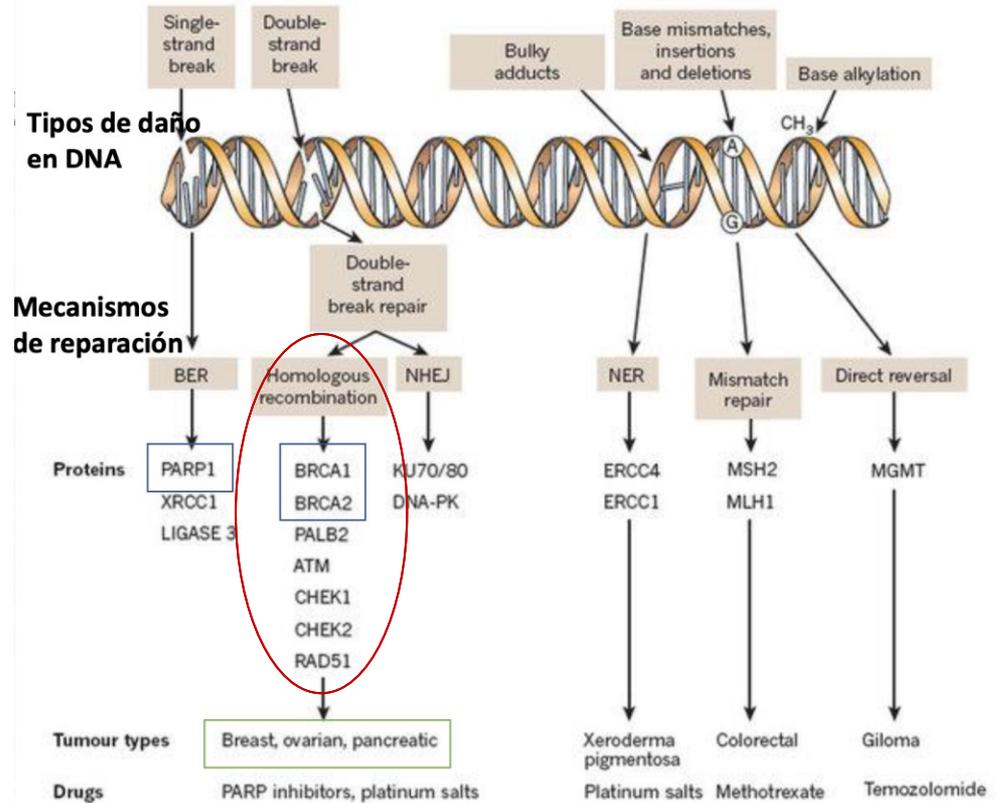
50% overall have defects in Homologous Recombination

20% HGSOc are BRCA 1/2 mut
gBRCA 1/2 14%
sBRCA 1/2 6%



¿Qué es HRD?

- DNA in cells is constantly damaged and repaired.
- Single strand breaks (SSBs) are one of the most common types of DNA damage, and the most lethal form of DNA damage is double strand breaks (DSBs).^{2,3}
- Each type of DNA damage is detected and repaired by a specific process, collectively known as the DNA damage response (DDR).
- Specific proteins and enzymes are involved in the processes that repair damaged DNA



¿Qué es HRD?

La vía de reparación por Recombinación Homóloga (HRR) es compleja e intervienen más de 24 proteínas⁴, entre ellas:

BRCA1

- Resulta atraída hacia el sitio de RBC por el complejo de proteínas ATM (proteína mutada en la ataxia-telangiectasia) y MRN (Mre11, Rad50, Nbs1)^{2,3}.
- Atrae a la proteína BRCA2 (proteína de predisposición al cáncer de mama de tipo 2) hacia el sitio de RBC².

BRCA2

- Ayuda a cargar la proteína Rad51 en el sitio de RBC².

Rad51

- Ayuda a que la parte dañada del ADN “invada” (se entrelace) y se empareje con la cromátida hermana intacta para copiarla^{2,4}.

PALB2 (socio y localizador de BRCA2)

- Ayuda a BRCA2 a cargar la proteína Rad51 en el sitio de RBC⁵.

CHEK2 (quinasa de puntos de control 2)

- Interacciona con la proteína ATM con el fin de activar el punto de control del ciclo celular para la transición de fase G1 a S⁵.

Vía de HRR²⁻⁴

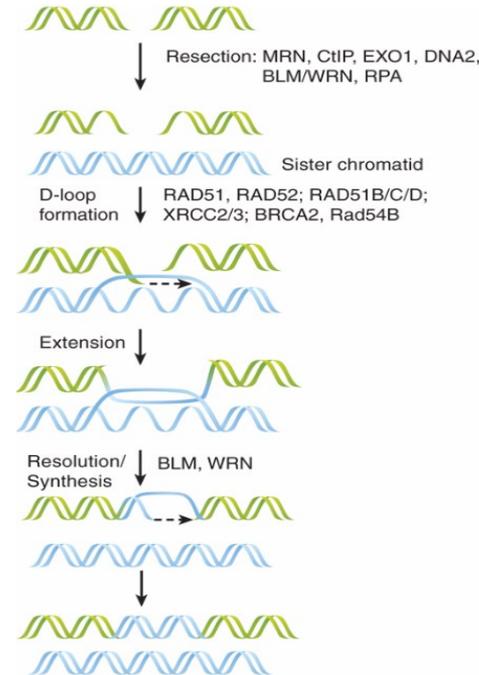
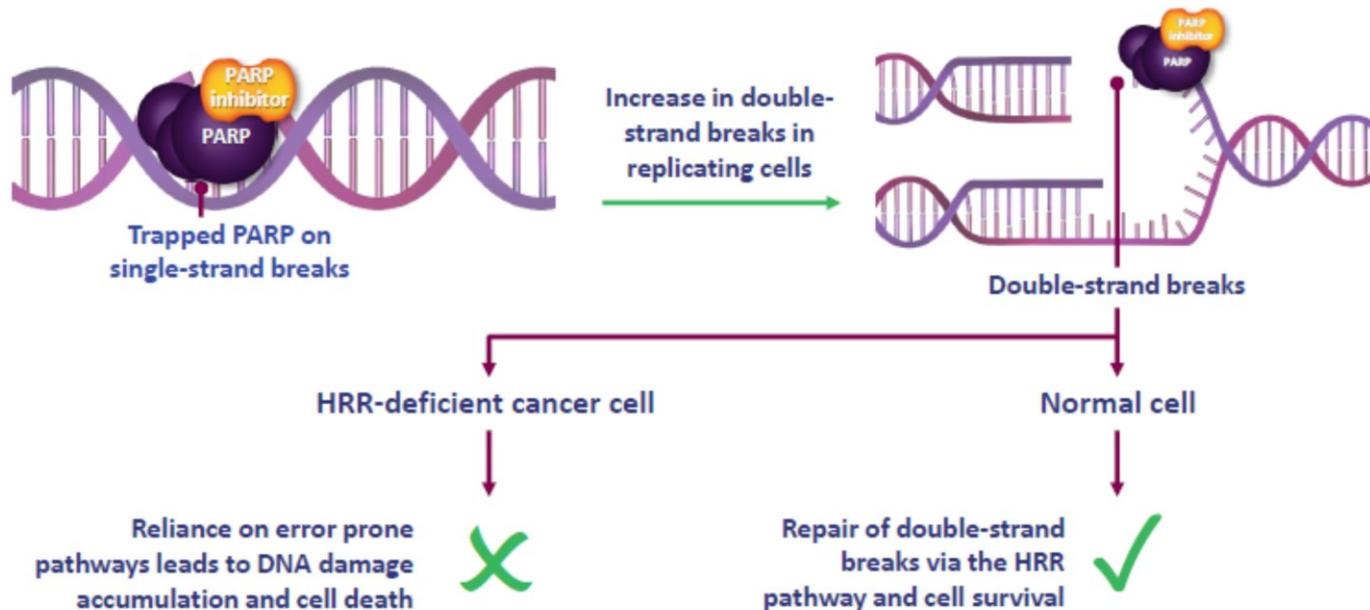


Figura 5-7 de Harding SM, et al. *Cancer Discov.* 2017;20-37.4

¿Qué es HRD?

Mecanismo de acción de los iPARP en células deficientes en HR¹

PARPi Exploits the baseline vulnerability of cells with inherent DNA repair deficiency (DRD)



La presencia de un estado HRD se determina mediante dos estrategias básicas¹

GENOTIPO

Prueba del panel genético de HRR

Comprobar la *causa* de la pérdida de HRR¹

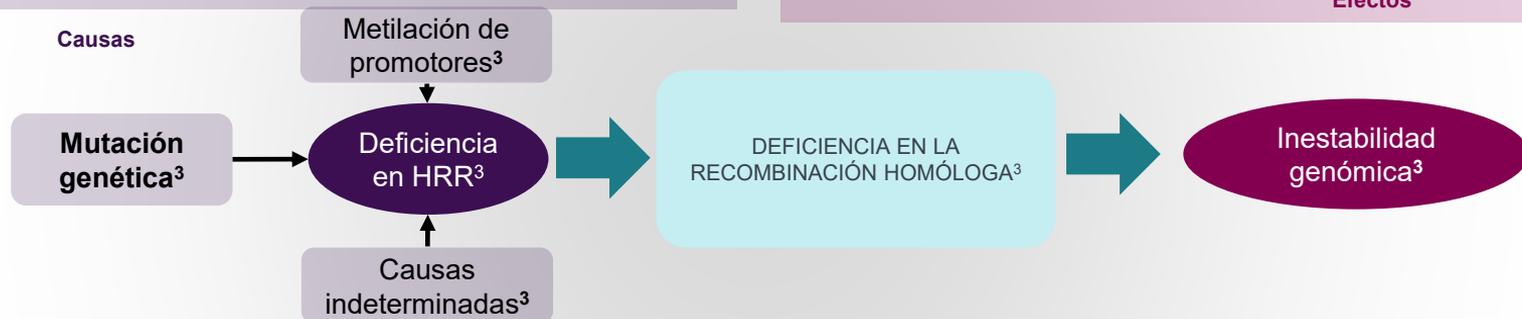
Identificar mutaciones patogénicas en los genes HRR¹

FENOTIPO

Inestabilidad genómica de HRD

Comprobar el *efecto* de la pérdida de HRR¹
Cuantificar las aberraciones genómicas que son características de la deficiencia en la recombinación homóloga.¹ A veces conocida como test de cicatrices genómicas¹
Se debe llevar a cabo en combinación con el testing deBRCA²

Efectos



HRD=Deficiencia de recombinación homóloga; HRR=Reparación por recombinación homóloga

1. Pellegrino B, et al. ESMO Open. 2019;4(2):e000480; 2. Myriad myChoice HRD Technical Specifications. Available at: <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoice/downloads/myChoiceHRDTechSpecs.pdf> (last accessed September 2020); 3. Konstantinopoulos PA, et al. Cancer Discov 2015;5:1137–1154

Test de HRD



Las guías actuales de las principales sociedades oncológicas, como **ESMO** y **SEOM-GEICO**, recomiendan la **implementación de pruebas HRD en el diagnóstico inicial de todas las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado.**¹⁻³

¿El motivo?

- El disponer del resultado del test HRD:
 - Ayuda a la toma de decisiones en 1L²
 - Tiene valor pronóstico y predictivo³
- **El test de HRD** ayuda a predecir el beneficio de los iPARP.^{1,2}



Valor predictivo²



Valor pronóstico²



Visión más amplia de la biología tumoral.³

1L=primera línea; CO=cáncer de ovario; HRD=deficiencia en la recombinación homóloga, del inglés Homologous Recombination Deficiency; ESMO=Sociedad Europea de Oncología Médica; GEICO=Grupo Español de Investigación en Cáncer ginecológico.

1. Gonzalez-Martin A, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(10):833-848. 2. Pérez-Fidalgo J.A, et al. SEOM-GEICO clinical guideline on epithelial ovarian cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024. 3. Lederman J.A, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer.

ESGO-ESMO-ESP 2024



SPECIAL ARTICLE

ESGO—ESMO—ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease[☆]

J. A. Ledermann^{1†}, X. Matias-Guiu^{2,3,4†}, F. Amant^{5,6}, N. Concin^{7,8}, B. Davidson^{9,10}, C. Fotopoulou¹¹, A. González-Martín¹², C. Gourley¹³, A. Leary¹⁴, D. Lorusso^{15,16}, S. Banerjee¹⁷, L. Chiva¹⁸, D. Cibula¹⁹, N. Colombo^{20,21}, S. Croce²², A. G. Eriksson^{10,23}, C. Falandry^{24,25}, D. Fischerova¹⁹, P. Harter^{8,26}, F. Joly²⁷, C. Lazaro²⁸, C. Lok⁶, S. Mahner^{26,29}, F. Marmé^{26,30,31}, C. Marth⁷, W. G. McCluggage³², I. A. McNeish¹¹, P. Morice³³, S. Nicum¹, A. Oaknin³⁴, J. A. Pérez-Fidalgo³⁵, S. Pignata³⁶, P. T. Ramirez³⁷, I. Ray-Coquard³⁸, I. Romero³⁹, G. Scambia^{15,16}, J. Sehouli^{40,41}, R. Shapira-Frommer⁴², S. Sundar^{43,44}, D. S. P. Tan^{45,46,47,48}, C. Taskiran⁴⁹, W. J. van Driel⁶, I. Vergote⁶, F. Planchamp⁵⁰, C. Sessa⁵¹ & A. Fagotti^{15,16*}

Se recomienda realizar el **test de inestabilidad genómica**, ya que proporcionan **información predictiva útil para la toma de decisiones de terapia de mantenimiento en 1L**.¹

- ✓ Para la realización del test molecular es preferible utilizar muestras al **diagnóstico y sin tratamiento** previo de la paciente.¹
- ✓ Es necesario un **mínimo de 30% de células tumorales** para el diagnóstico molecular.¹
- ✓ Se recomienda el análisis de mutaciones **BRCA (germinales y/o somáticas) en el diagnóstico** de pacientes con carcinoma tubo-ovárico de alto grado no mucinoso, **independientemente del estadio**.¹
- ✓ Se debe usar un test de **inestabilidad genómica que haya sido clínicamente validado** en grandes cohortes o en ensayos de fase III.¹

HRD en CO: Global expert consensus on testing



Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: Global expert consensus on testing and a comparison of companion diagnostics

Stanilas Quezada^{a,b,c,d}, Frédérique Penault-Llorca^{d,e,f}, Xavier Matias-Guiu^{a,b,c,d}, Susana Banerjee^a, Massimo Barberis^b, Robert L. Coleman^a, Nicoletta Colombo^a, Anna DeFazio^{a,b,c,d}, Iain A. McNeill^g, Angelica Nogueira-Rodriguez^h, Ana Oskanin^h, Sandro Pignataⁱ, Eric Pujade-Lauraine^j, Etienne Rouleau^{k,l}, Aleš Ryska^{l,m}, Nerina Van Der Merve^{n,o}, Toon Van Gorp^{n,o}, Ignace Vergote^{n,o}, Wilko Weichert^{p,q}, Xiaohua Wu^r, Isabelle Ray-Coquard^{s,t,u}, Pascal Pujol^{v,w,x,y,z}, on behalf of the expert consensus group

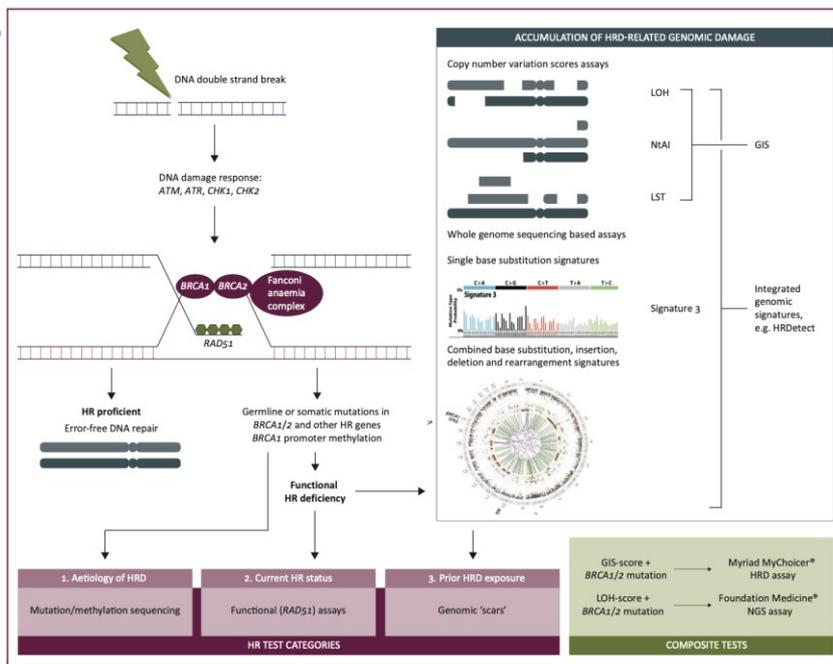


Figure 1. Methods for detecting homologous recombination repair deficiency (HRD). HR, homologous recombination. Individual assays [HRDetect, loss of heterozygosity (LOH), NTAI (number of subchromosomal regions with allelic imbalance extending to the telomere), large scale transitions (LST) and genomic instability scores (GIS)] are described in the text. The two commercially available assays that combine BRCA mutation and GISs are described in the green box.

Estudio colaborativo entre la **Sociedad Europea de Patología (ESP)** y el grupos miembros de ENGOT, donde 99 expertos de 31 países analizaron el impacto predictivo de la **HRD** en el uso de los iPARPs en el cáncer de ovario. Además, compararon **14 pruebas diagnósticas diferentes**, abarcando tanto opciones **comerciales** (como Myriad MyChoice® CDx Plus, FoundationOne® CDx y SOPHiA DDMTM Dx HRD CE-IVD) como **académicas**¹.

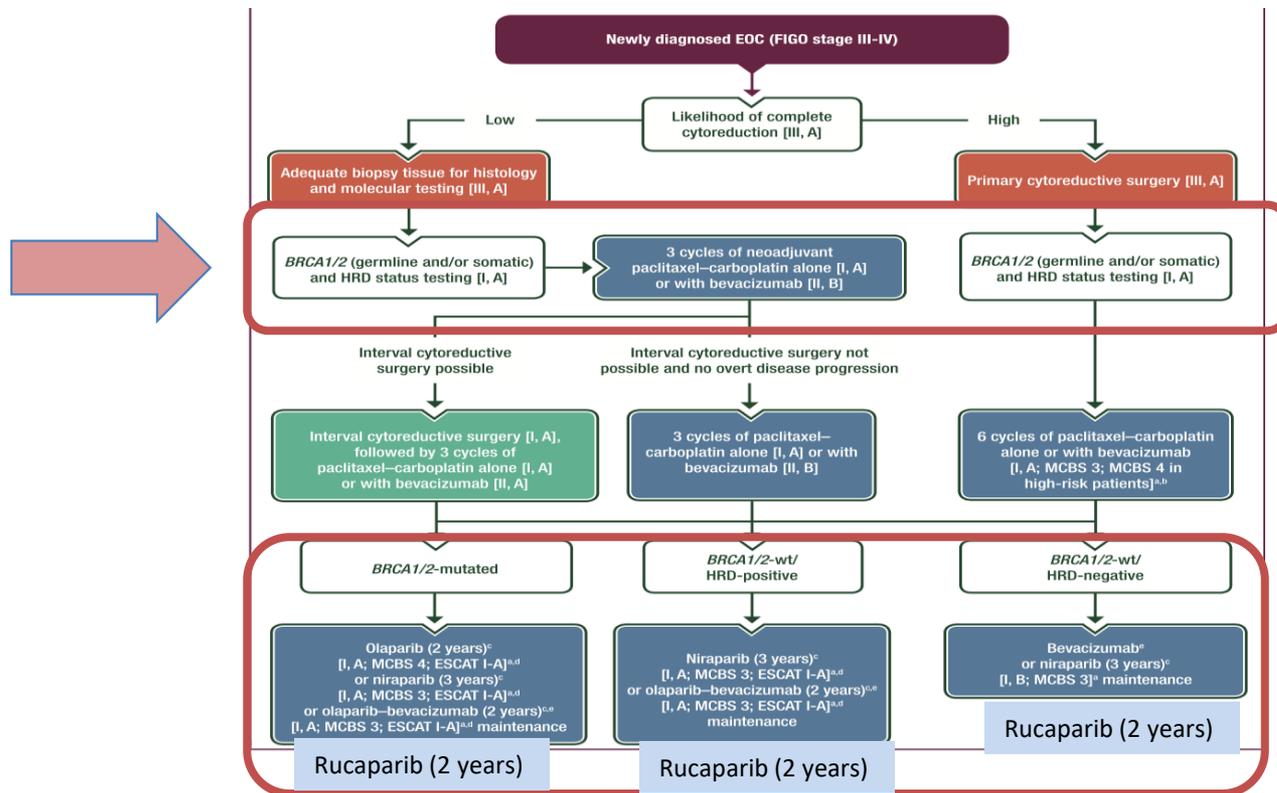
Los métodos clínicamente validados para detectar HRD en CO recién diagnosticado requieren pruebas **BRCAM** y el score de inestabilidad genómica.^{1,2}



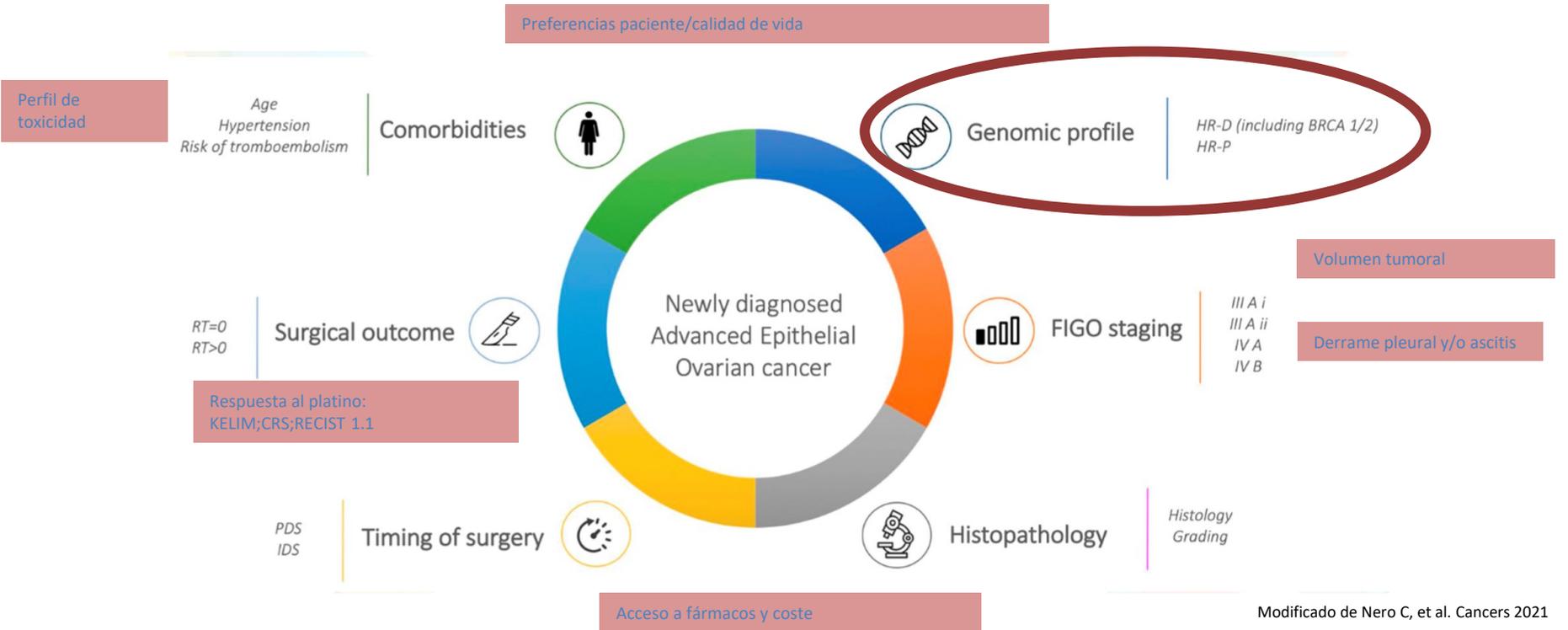
1. Myriad myChoice HRD Technical Specifications. Available at: <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoice/downloads/myChoiceHRDTechSpecs.pdf>

GUIAS ESMO Algoritmo de manejo y tratamiento en Cáncer epitelial de ovario avanzado

Estrategia terapéutica al diagnóstico del CO



Factores a considerar en la elección de tratamiento de 1 línea del COA



Modificado de Nero C, et al. Cancers 2021

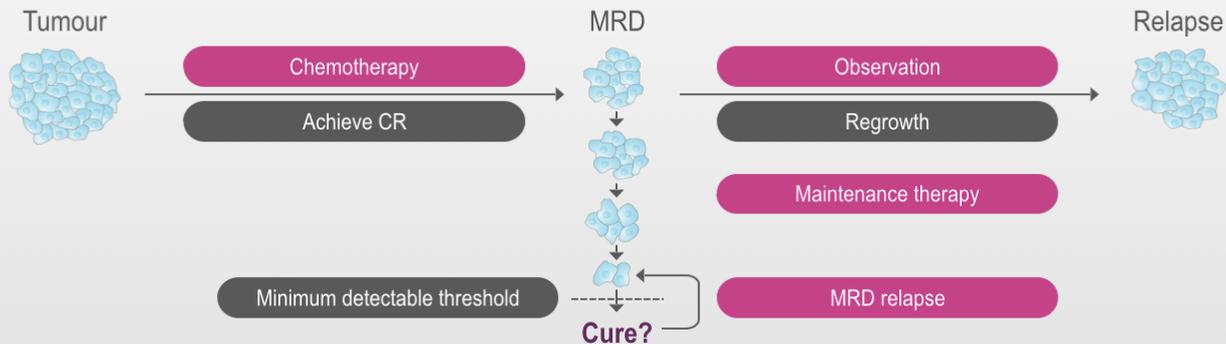
BRCA: gen de susceptibilidad al cáncer de mama; HRD: deficiente para la recombinación homóloga; HRP: competente para la recombinación homóloga; PDS: citorreducción primaria; IDS: cirugía de intervalo; BRCA1/2: gen de susceptibilidad al cáncer de mama 1/2.

1. Nero C, Ciccarone F, Pietragalla A, et al. Ovarian cancer treatments strategy: Focus on PARP inhibitors and immune check point inhibitors. Cancers (Basel). 2021;13(6):1298.

La importancia del mantenimiento en la 1 Línea

Maintenance therapy with PARPis have brought forward a paradigm shift, altering the natural course of disease in ovarian cancer by extending PFS

Paradigm for the management of MRD



Goals of maintenance therapy

- 1 Prolong benefit following surgery and chemotherapy
- 2 Improve survival (PFS and hopefully OS)
- 3 Manageable toxicity and no negative effects on QoL

El tratamiento de mantenimiento con iPARP puede lograr mejor control de la enfermedad mínima residual. La 1ª Línea es el entorno en el que el tratamiento se administra con intención curativa.

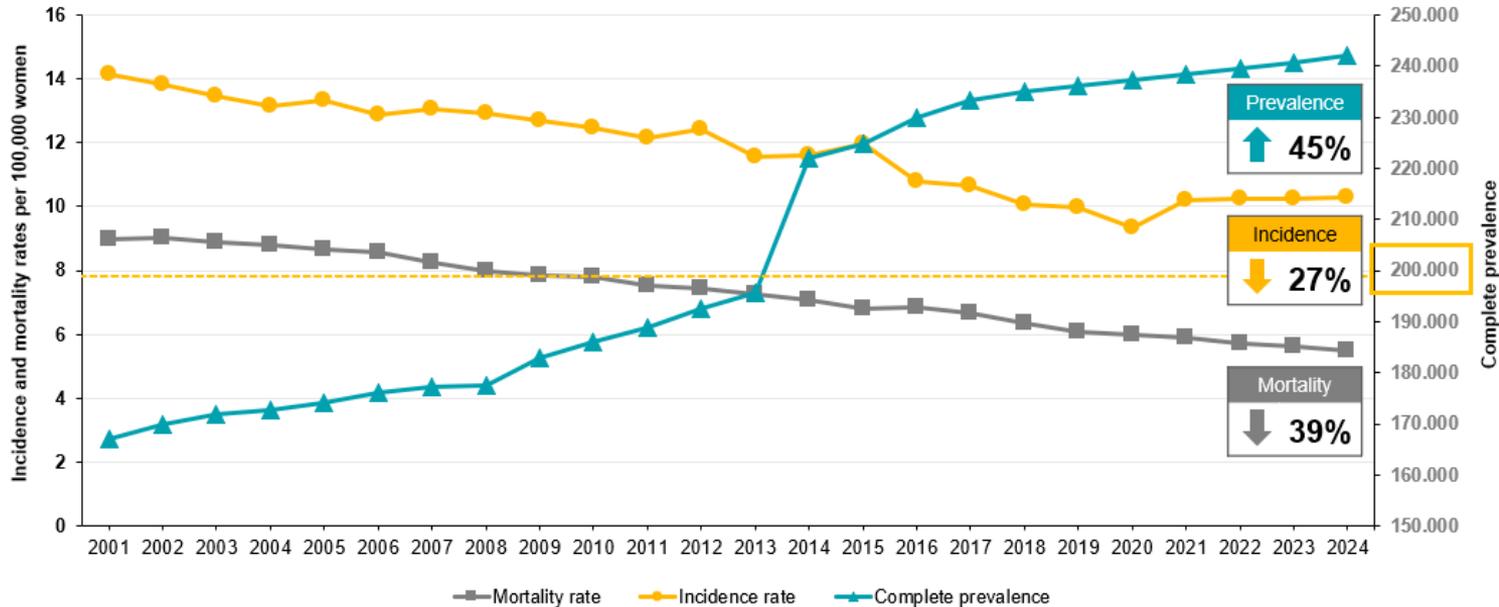
“The essential is invisible to the eyes”

El Principito. Antoine de Saint Exupery



En los últimos años mejoría de las cifras...

PARPis have improved outcomes in ovarian cancer for over a decade

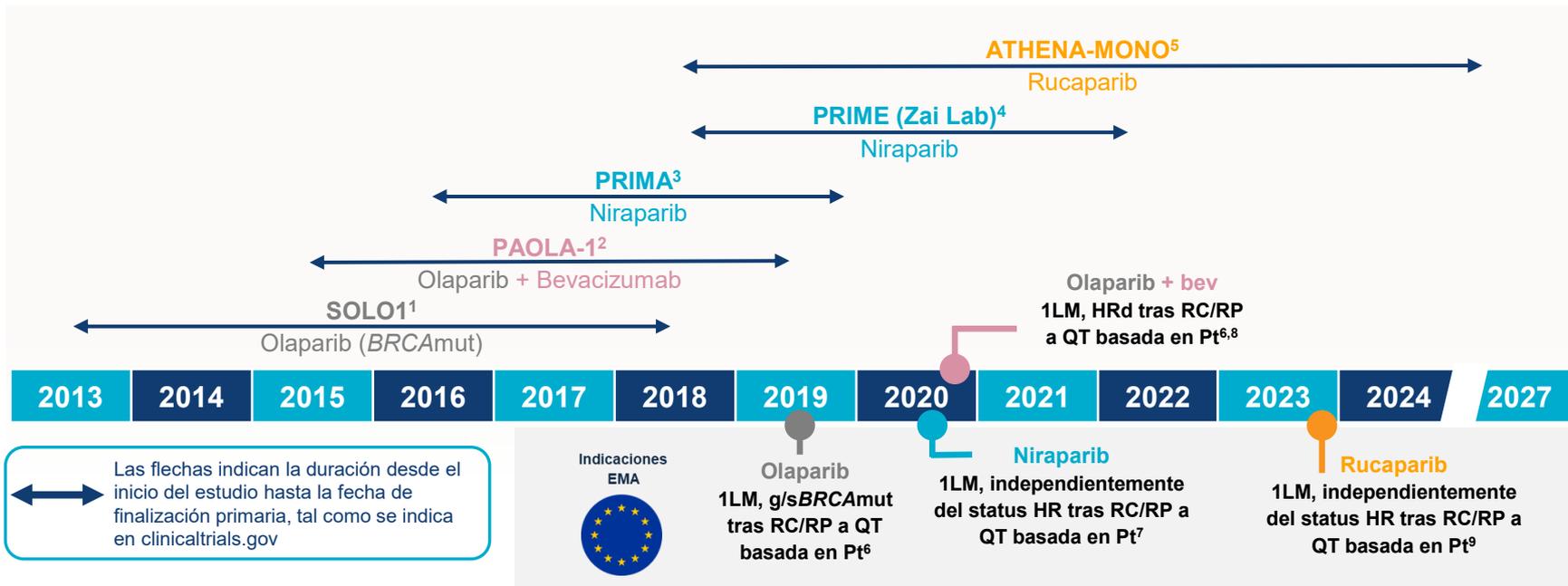


1L, first line; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.

1. SEER*Explorer [Internet]. Ovary: people alive with cancer (U.S. prevalence) on January 1, 2021—female by age at prevalence. Bethesda (MD): Surveillance Research Program, National Cancer Institute. 2024 Jun 27.

[cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov>. 2. O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, Munley J, Moore KN. PARP inhibitors in ovarian cancer: a review. Target Oncol. 2023 Jul;18(4):471-503. doi:10.1007/s11523-023-00970-w.

La introducción de la terapia de mantenimiento con iPARPs ha supuesto un cambio de paradigma en el COA en 1L^{1-5,10}



1L: primera línea; 1LM: mantenimiento de primera línea; Bev: bevacizumab; EMA: Agencia Europea del Medicamento; g/sBRCAmut: gen germinal/somático de susceptibilidad al cáncer de mama mutado; HR: recombinación homóloga; HRd: deficiente para la recombinación homóloga; iPARP: inhibidor de la Poli ADP-ribosa polimerasa; Pt: platino; QT: quimioterapia; RC/RP: respuesta completa/respuesta parcial.

1. [Clinicaltrials.gov \[Internet\]. Clinicaltrials.gov. \[citado 20 octubre 2024\]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477644](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477644). 2. [Clinicaltrials.gov \[Internet\]. Clinicaltrials.gov. \[citado 20 octubre 2024\]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01844986](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01844986). 3. [Clinicaltrials.gov \[Internet\]. Clinicaltrials.gov. \[citado 20 octubre 2024\]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655016](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655016). 4. [Clinicaltrials.gov \[Internet\]. Clinicaltrials.gov. \[citado 20 octubre 2024\]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03522246](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03522246). 5. [Clinicaltrials.gov \[Internet\]. Clinicaltrials.gov. \[citado 20 octubre 2024\]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709316](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709316). 6. Lynparza [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado 29 octubre 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>. 7. Zejula [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado 29 octubre 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>. 8. Avastin [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado 29 octubre 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>. 9. Rubraca [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado 29 octubre 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>. 10. Caruso G, Tomao F, Parma G, Lapresa M, Multinu F, Palaia I, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) in ovarian cancer: lessons learned and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(4):431-43.

Cáncer de Ovario: Principales Ensayos Fase III mantenimiento con IPARP en 1ª Línea

ESTUDIO	SOLO 1	PAOLA	PRIMA	PRME	ATHENA MONO
POBLACIÓN	BRCA MUT	TODAS	TODAS	TODAS	TODAS
FÁRMACO VS PLACEBO	OLAPARIB	OLAPARIB – BEVACIZUMAB VS BEVACIZUMAB	NIRAPARIB	NIRAPARIB	RUCAPARIB
DURACIÓN	2 AÑOS	2 AÑOS (BEVACIZUMAB 15 MESES)	3 AÑOS	3 AÑOS	2 AÑOS
TEST HRD	NA	myChoice test, Myriad Genetics	myChoice test, Myriad Genetics	BGI Genomics assay	FoundationOne CDx
OBJETIVO PRIMARIO	SLP	SLP en toda la población	SLP HRD>> SLP ITT	SLP en toda la población	SLP HRD>> SLP ITT
RESULTADO	0.30; 95% confidence interval, 0.23 to 0.41	0.59; 95% confidence interval [CI], 0.49 to 0.72; P<0.001	HR: 0.43; 95% CI, 0.31 to 0.59 HR: 0.62; 95% CI, 0.50 to 0.76	hazard ratio [HR], 0.45; 95% confidence interval [CI], 0.34–0.60;	HR: 0.47; 95% CI, 0.31 to 0.72 HR: 0.52; 95% CI, 0.40 to 0.68

The aim of the table is not the cross-trial comparison

Cáncer de Ovario: Principales Ensayos Fase III mantenimiento con IPARP en 1ª Línea

	SOLO-1 ¹	PRIMA ²	PAOLA-1 ³	ATHENA-MONO ⁴	PRIME ⁵
PARPi	Olaparib	Niraparib	Olaparib	Rucaparib	Niraparib
Bevacizumab	No	No	Yes	No	No
Population	BRCAmut	All comers	All comers	All comers	All comers (Chinese)
HRD test	NA	MyChoice	MyChoice	Foundation-One	BGI
BRCAmut	0.33 (0.25–0.43)	0.40* (0.27–0.62)	0.31* (0.20–0.47)	0.31* (0.20–0.47)	0.40* (0.23–0.68)
BRCAwT/HRD+	-	0.50* (0.31–0.83)	0.43* (0.28–0.66)	0.58* (0.33–1.01)	0.58* (0.36–0.93)
BRCAwT/HRD-	-	0.68* (0.49–0.94)	1.0* (0.75–1.36)	0.65* (0.45–0.95)	0.41* (0.25–0.65)

La magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP está en relación con biomarcadores.

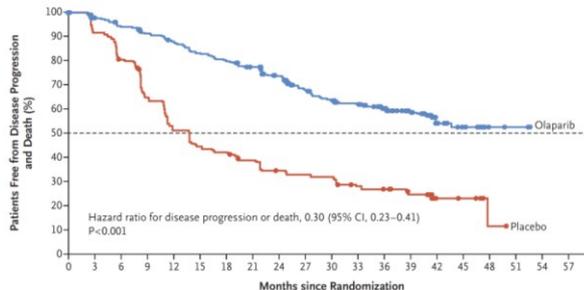
Mayor magnitud de beneficio de mantenimiento IPARP en pacientes BRCAm > HRD+/BRCAwT > HRp

*exploratory

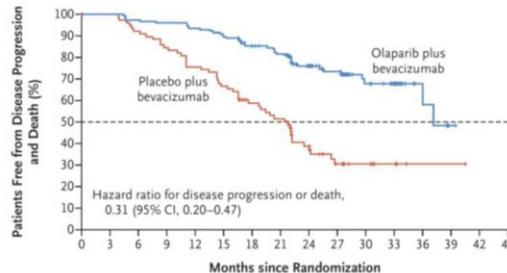
The aim of the table is not the cross-trial comparison

1ª Línea Cáncer de Ovario: SLP en mBRCA

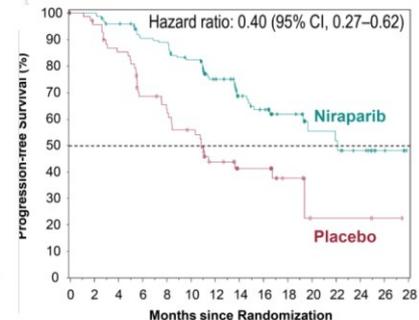
SOLO1: HR 0.30 (0.23-0.41)



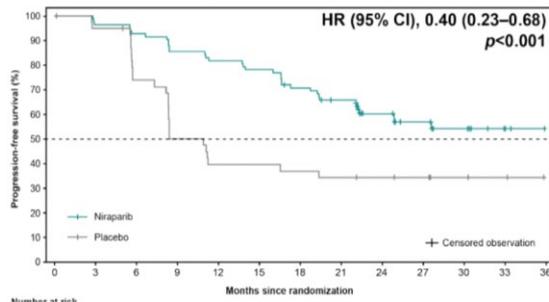
PAOLA1: HR 0.33 (0.25-0.45)



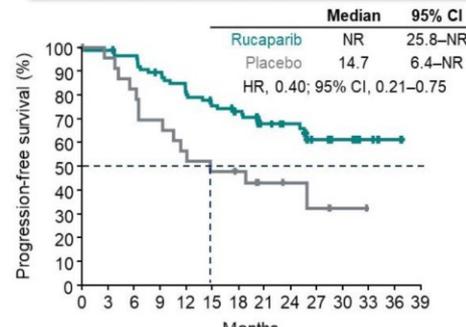
PRIMA: HR 0.40 (0.27-0.62)



PRIME: HR 0.40 (0.23-0.68)

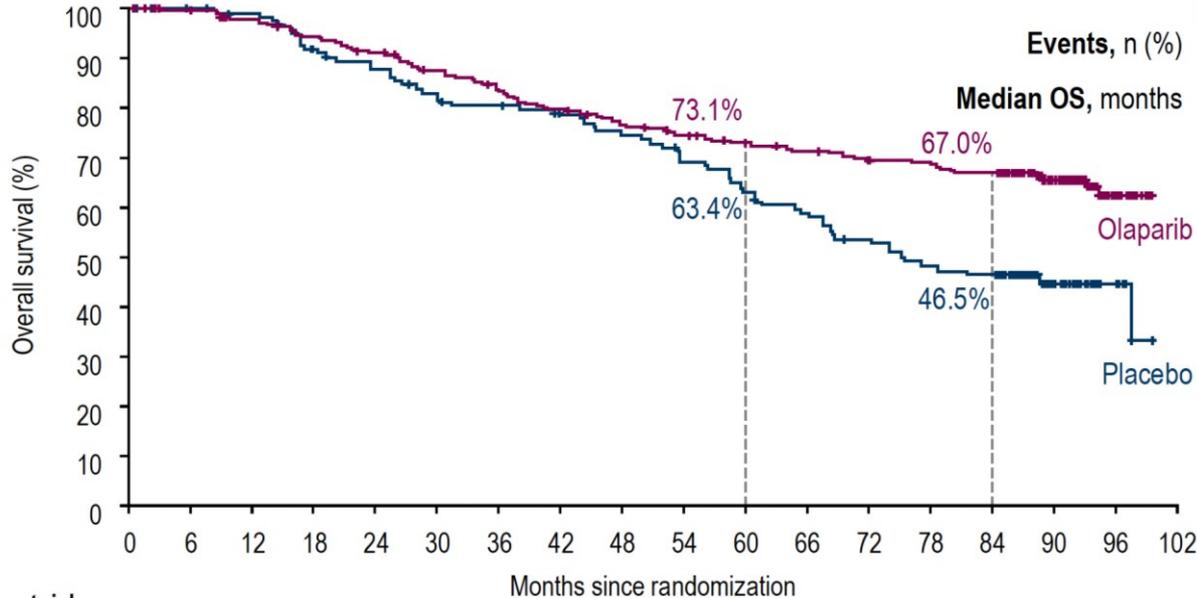


ATHENA: HR 0.40 (0.21-0.75)



Moore, NEJM 2018
 Ray-Coquard, NEJM 2019
 Gonzalez-Martin, NEJM 2019
 Li, JAMA Oncol 2023
 Monk, JCO 2022

SOLO1: Supervivencia Global



Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
84 (32.3)	65 (49.6)
NR	75.2
HR 0.55 (95% CI 0.40–0.76); P=0.0004*	

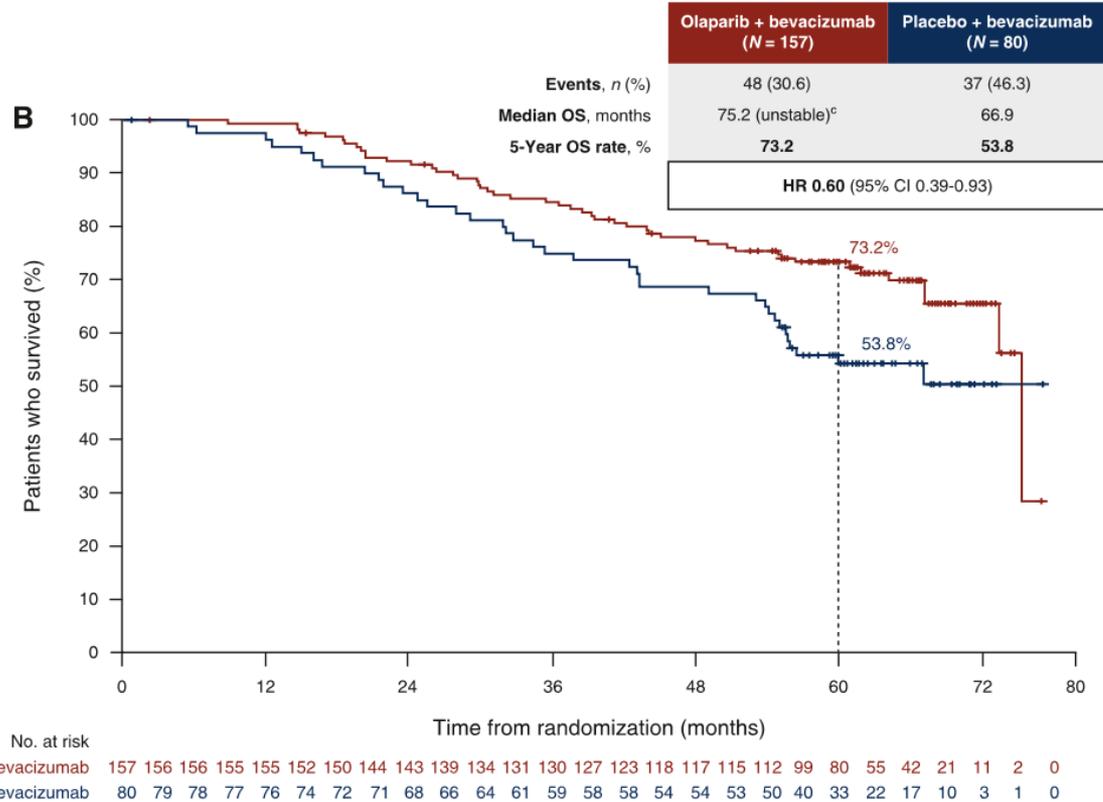
44.3% of patients in the placebo group received subsequent PARP inhibitor therapy, compared with 14.6% of patients in the olaparib group

*P<0.0001 required to declare statistical significance

No. at risk

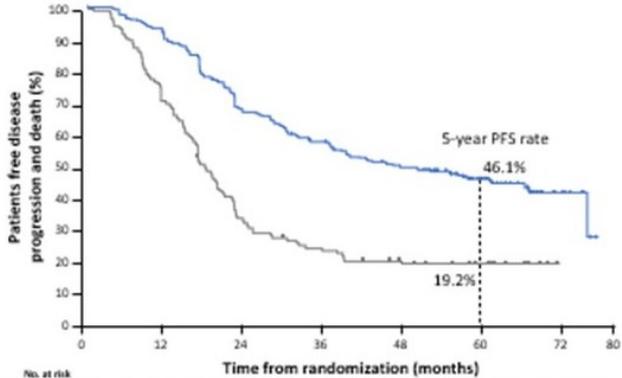
Olaparib	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

PAOLA 1: Supervivencia Global pacientes BRCA mut



1ª Línea Cáncer de Ovario: SLP.HRD

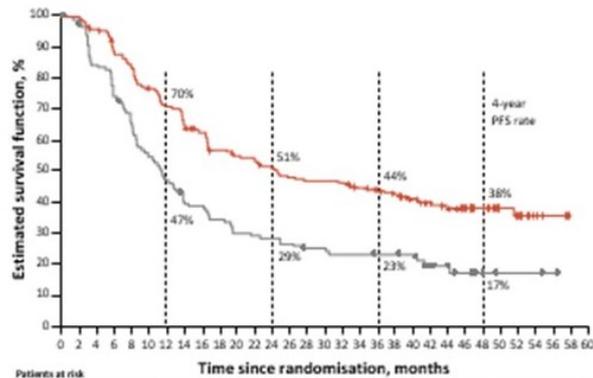
PAOLA-1 (PFS, HRD-positivo)¹



mPFS, months

	Olaparib + bevacizumab	Placebo + bevacizumab
mPFS, months	46.8	17.6
HR	HR 0.41 (95% CI 0.32–0.54)	

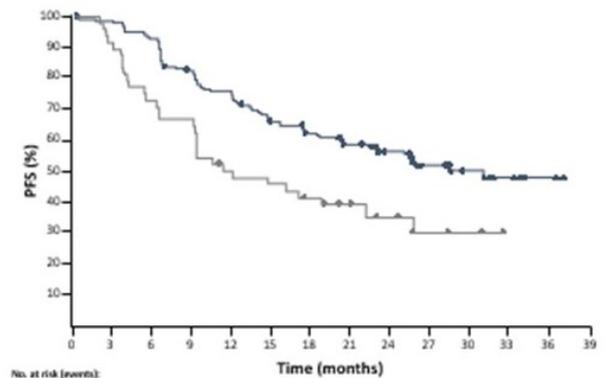
PRIMA (PFS, HRD population)²



mPFS, months

	Niraparib	Placebo
mPFS, months	24.5	11.2
HR	HR 0.52 (95% CI 0.40–0.68)	

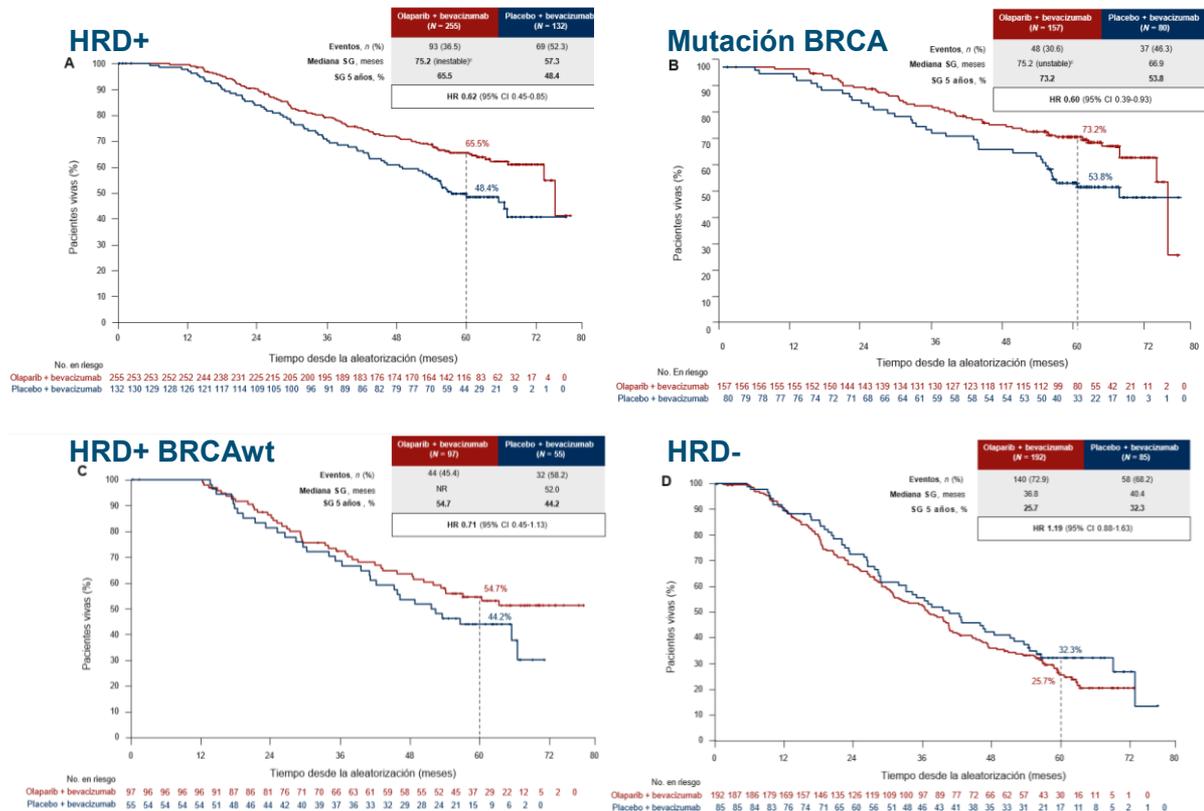
ATHENA (PFS, HRD population)³



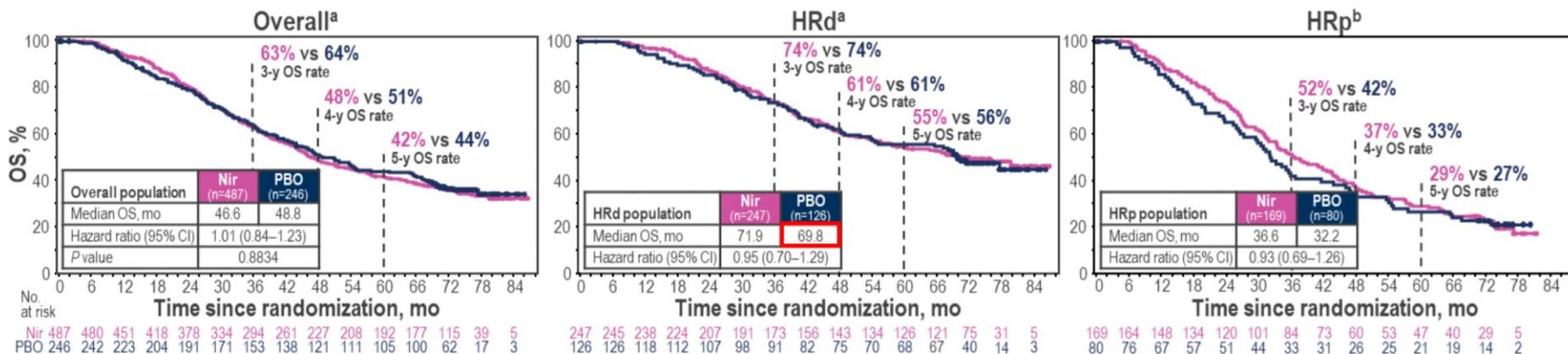
mPFS, months

	Rucaparib	Placebo
mPFS, months	28.7	11.3
HR	HR 0.47 (95% CI 0.31–0.72)	

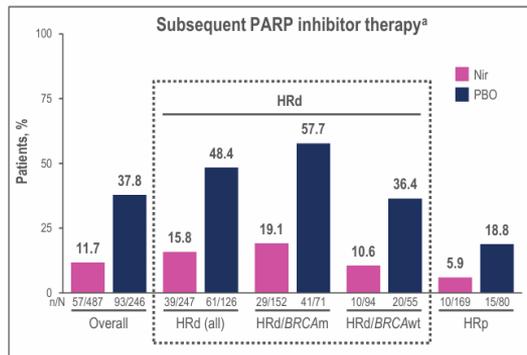
Estudio PAOLA-1. SG por estatus HRD



Estudio PRIMA con Niraparib de Mantenimiento en 1ª Línea Supervivencia Global



3-fold higher subsequent PARP inhibitor use in placebo arm than niraparib arm across populations



Subsequent PARP inhibitor use

- Most predominant in HRd population, with highest use in HRd/BRCAM population
- Most patients initiated in the 2L setting

Any subsequent PARP inhibitor by treatment line, % ^a	Overall		HRd	
	Nir (n=487)	PBO (n=246)	Nir (n=247)	PBO (n=126)
Any treatment line	11.7	37.8	15.8	48.4
2L	8.2	30.5	13.0	37.3
3L+	3.5	7.3	2.8	11.1

Por qué NO hay diferencias en SG?

1. Características de la población
2. Dosis y duración del tratamiento
3. Tipo de mutación BRCA
4. Tratamientos subsiguientes (*crossover*)
5. Supervivencia post-progresión
6. ¿Se necesita adición de bevacizumab?

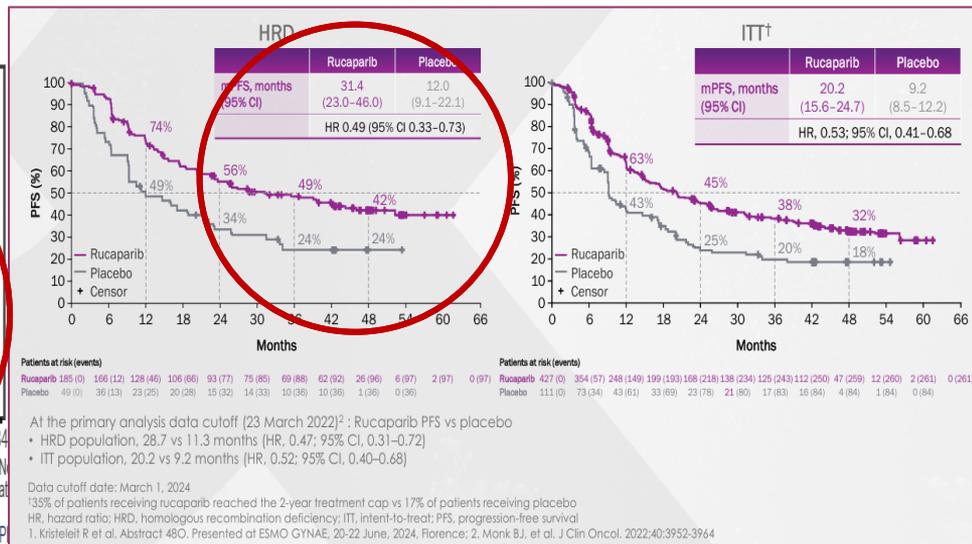
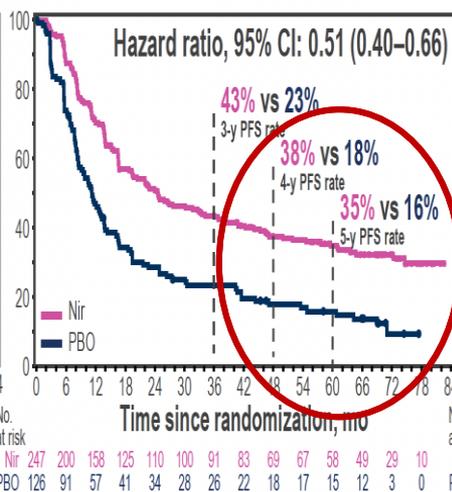
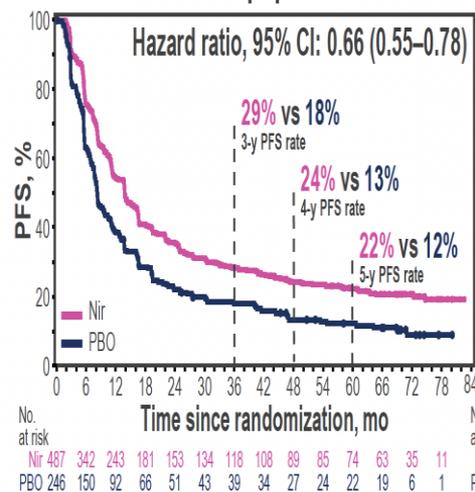
Beneficio a largo plazo en población HRD

Estudio PRIMA PFS seguimiento de 6,2 años (Inv)

Estudio Athena Mono PFS a 4 años

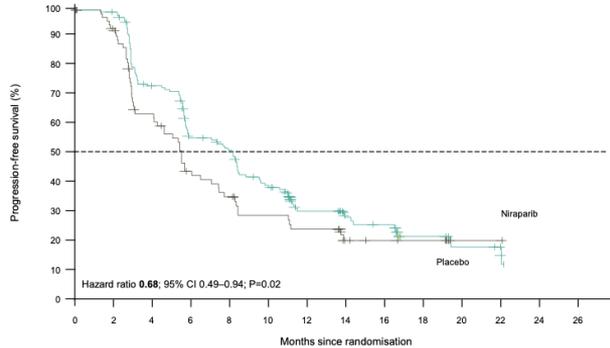
Overall population

HRd



1ª Línea Cáncer de Ovario: SLP en pacientes HRD negativo

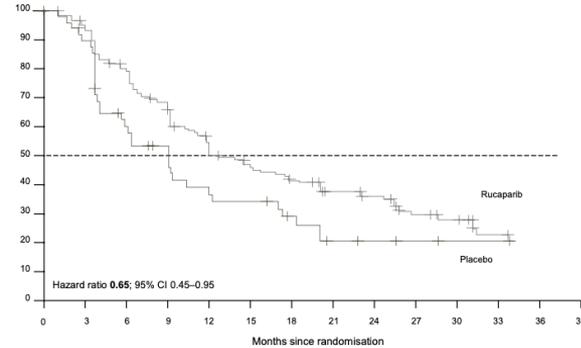
PRIMA: HRp¹



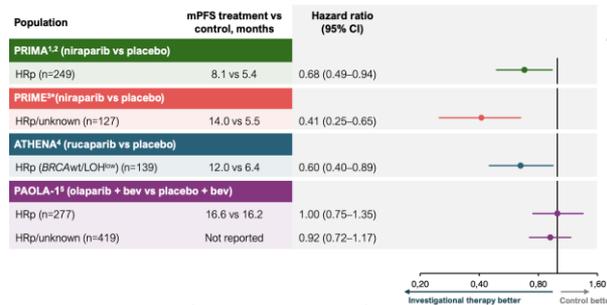
No. at risk

PARPi	169	157	113	81	73	53	34	23	20	10	5	1	0
Placebo	80	70	45	29	24	18	15	8	6	5	1	1	0

ATHENA-MONO: HRp²



189	142	89	68	42	15	8
49	27	16	10	5	3	3



There are no completed direct head-to-head-trials of these products.

En primera línea, el estado de HRD claramente es un predictor de la magnitud del beneficio del mantenimiento con iPARP.
El estado de HRD no excluye las pacientes que no se van a beneficiar del mantenimiento con iPARP.

1. Monk B, et al. presented at SGO 2020, 29 Apr (virtual); 2. Monk BJ, et al. J Clin Oncol 2022; <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>. 1. González-Martín A, et al. N Engl J Med 2019;381:2391-402; 2. Li N, et al. presented at SGO 2022 (Abstract), 18-21 Mar, Phoenix, Arizona; 3. Monk BJ, et al. J Clin Oncol 2022; <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>; 4. Rav-Coquard L, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

¿Están representadas las pacientes en la misma proporción en los estudios Fase III de 1ªL?

High-risk factors: *1

- Stage IV disease
- Visible residual disease or no surgery
- IDS/NACT or no surgery
- PR to chemotherapy²
- *BRC*Awt, *BRC*And, or missing

	Stage IV disease	Visible residual disease [†]	Neoadjuvant chemotherapy	PR to chemotherapy	<i>BRC</i> Awt
PRIMA ²⁻⁴	35%	47% [‡]	67%	31%	70% ^{‡‡}
PAOLA-1 ^{5,6}	30%	40%	42%	27% ^{††}	70%
PRIME ⁷	28%	22% [§]	47%	18%	67% ^{§§}
ATHENA-MONO ⁸	25%	25% ^{**}	51%	18%	79%
SOLO1 ^{9,10}	17%	24%	35%	18%	0%

↑ CLINICAL RISK

1st Quartile 2nd Quartile 3rd Quartile 4th Quartile

The colours are to indicate the proportion of 'higher-risk patients', where green represents the lowest proportion and red represents the highest proportion. [‡]PRIMA did not include patients with stage III R0 after PDS

There are no completed direct head-to-head-trials of these products. These data are from different clinical trials, and since there are inherent limitations in cross-study comparisons, caution should be exercised in interpreting these data.

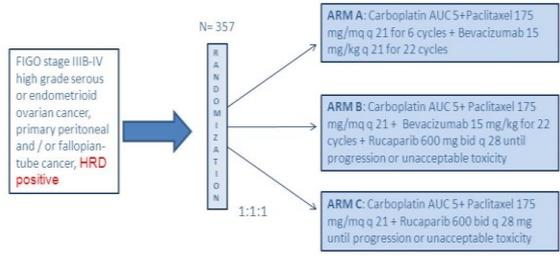
Y a tener en cuenta la toxicidad..

	PRIMA	PRIME	SOLO 1	PAOLA-1		ATHENA MONO
	Niraparib (n=484)	Niraparib (n=255)	Olaparib 8n=260p)	Ola+beva (n=535)	(beva) (n=267)	Rucaparib (n=427)
Cualquier grado %	99	99	98	99	96	97
Grado III %	70	55	39	57	51	61
EA más frec Grado ≥ 3	Tpenia (42%)	Anemia (18%)	Anemia (22%)	HTA (19%)	HTA (30%)	Anemia (29%)
	Anemia (31%)	Npenia (17%)	Npenia (9%)	Anemoa (17%)	Npenia (3%)	Npenia (15%)
	Npenia (13%)	Tpenia (14%)	Fatiga (4%)	Linfopenia (7%)	Vómiros (2%)	AST/ALT (11%)
	Fatiga (2%)	Leucopenia (7%)	Diarrea (3%)	Npenia (6%)	Dolor abdominal (2%)	Tpenia (7%)
		GGT (5%)	Dolor abd (2%)	Fatiga (5%)	Diarrea (2%)	Asteia/fatiga (5%)
Interr dosis	80%	63%	52%	54%	24%	61%
Reducc dosis	71%	40%	23%	41%	7%	49%
discontinuaciones	12%	7%	12%	20%	6%	12%

¿Qué añade bevacizumab a la terapia de mantenimiento con iPARP?

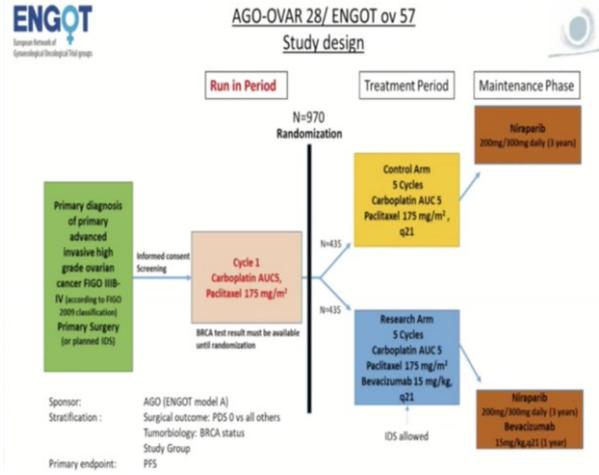
Estudios en Marcha

MITO 25

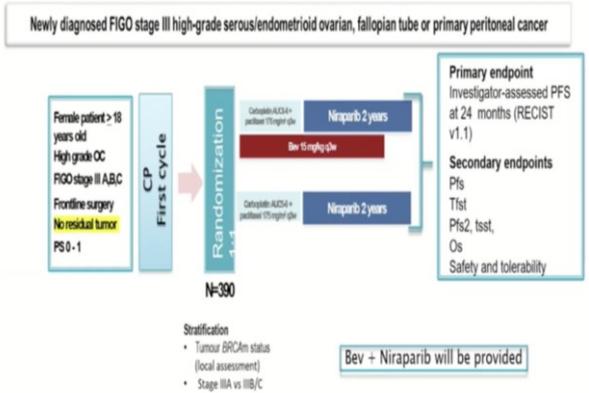


Stratification Factor:

- Residual tumor at primary surgery;
- Stage of disease;
- HRD status (BRCA mutated vs BRCA like)



NIRVANA



¿Puede la combinación iPARP + inmunoterapia mejorar estos resultados?

¿Y la Inmunoterapia
como Mantenimiento?

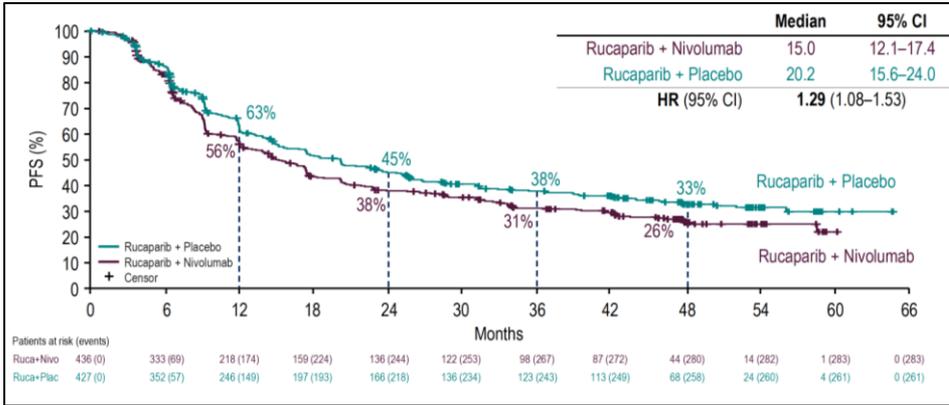
¿Hay biomarcador?

Strategy	Trial(s)
PARP inhibitor + immune checkpoint inhibitor PARP inhibitors upregulate PD-L1 and show synergy with PD-L1 inhibitors ¹	ATHENA (NCT03522246)² rucaparib + nivolumab
Triplet therapy: PARP inhibitor + immune checkpoint inhibitor ± antiangiogenic agent	DUO-O (NCT03737643)³ olaparib + durvalumab + bevacizumab
	ENGOT-ov43 (NCT03740165)⁴ olaparib + pembrolizumab ± bevacizumab
	FIRST (NCT03602859)⁵ niraparib + dostarlimab ± bevacizumab

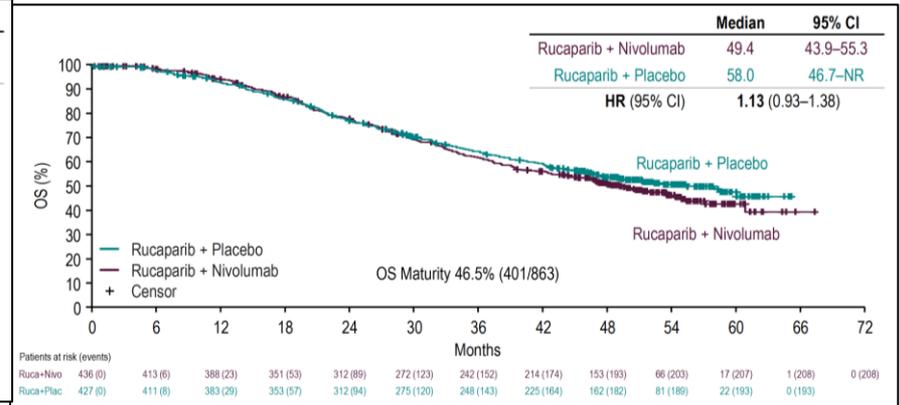
IO+ PARPi vs PARPi

ATHENA COMBO

SLP (inv)



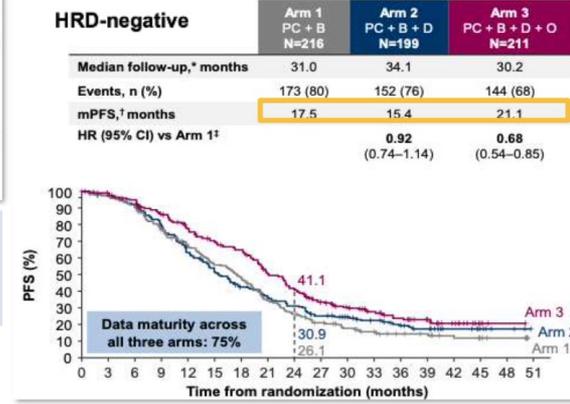
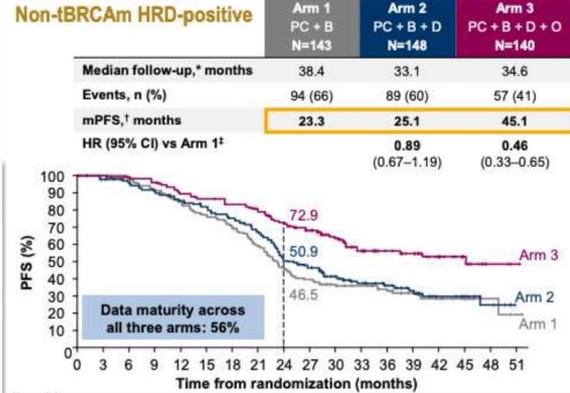
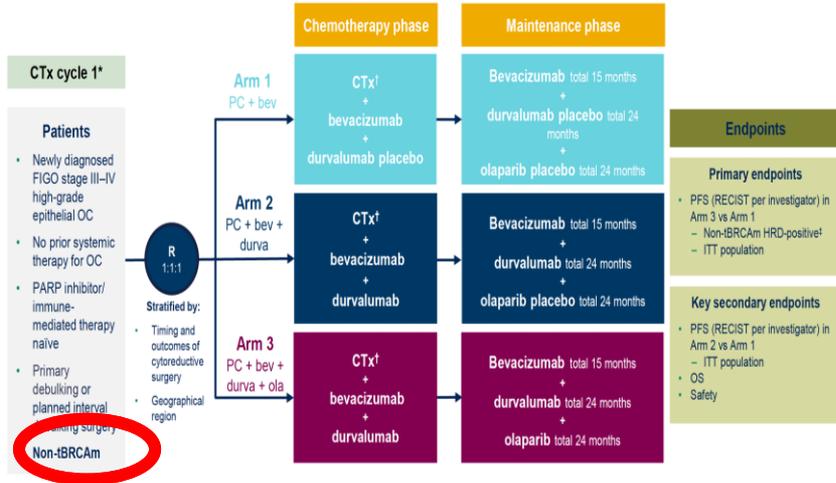
SG



Y más toxicidades...

IO+ PARPi+ BEVA/ IO+BEVA vs BEVA

DUO-O



La falta de un brazo de control con PARPi dificulta la interpretación del beneficio de la IO cuando se añade a PARPi.

Beneficio potencial de la triple terapia de mantenimiento en HRD negativo, pero necesita confirmarse

Cáncer de Ovario: Principales Ensayos Fase III 1ª Línea

	PAOLA-1 Ov25 ¹	PRIMA Ov26 ²	ATHENA mono Ov45 ³	ATHENA combo Ov45 ⁴	DUO-O Ov46 ⁵	FIRST Ov44 ⁶	KEYLYNK- 001 Ov43 ⁷
Control	CP+Bev	CP	CP	CP +Rucaparib	PC+Bev	PC + Niraparib (+/-Bev)	PC (+/-Bev)
Experimental	+Olaparib	+Niraparib	+Rucaparib	+Nivolumab	+Durvalumab +Olaparib	+Dostarlimab	+Pembrolizumab + Olaparib
PFS HR ITT	0.59 [#] (0.49–0.72)	0.66 [#] (0.55–0.78)	0.52 [#] (0.40-0.68)	1.3 [#] (1.1–1.5)	0.63 (0.52–0.76)	?	0.68 (0.58-0.81)
PFS HR HRd/ LOH-high*	0.43 (0.28–0.66)	0.50 (0.31–0.83)	0.58 (0.33-1.01)	1.1 (0.7–1.5)	0.49 (0.34–0.69)	?	0.67 (0.46-0.98)
PFS HR HRp/ LOH-low	0.92 (0.72–1.17)	0.67 (0.50–0.89)	0.65 (0.45-0.95)	1.3 (1.0–1.7)	0.68 (0.54–0.86)	?	0.71 (0.53-0.96)

Beneficio consolidado de iPARP

IO no beneficio al añadir iPARP
 IO no beneficio al añadir QT+beva
 IO no claro beneficio al añadir QT+beva +iPARP

De la evidencia a la experiencia.



1ªL COA.PILAR.62 años

HRD.BRCA1/2 wt
GIS 62 Myriad myChoice(8/21)



Decisión quirúrgica

Determinación BRCA/HRD

Quimioterapia basada en platino

Tratamiento de mantenimiento 1L

Factores a tener en cuenta

Olaparib -bevacizumab

Intervención qx en 06/21: HT + DA + linfadenectomía pélvica y paraórtica + resección recto-sigma+omentectomía. EIIIC (FIGO2014) Cirugía R2.(conglomerado adenopático paraórtico)

CP-bevacizumab añadido en el C2 x 6 ciclos desde Julio/21 a Noviembre/21

TAC 11/21 RC

- Inicio 24/11/21 Olaparib 300 mg c/12 horas x 2 años + bevacizumab 15mg/kg c/21 días (15 meses)
- Finaliza el tratamiento de mantenimiento con olaparib en 11/23
- Ultima revisión en Abril de 2025 con TAC,analítica y MT sin evidencia de recidiva

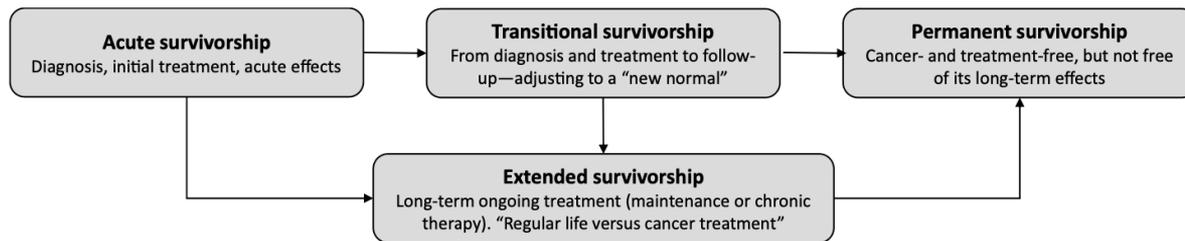
Y lo que queremos conseguir..

Larga supervivencia en Cáncer de Ovario Avanzado



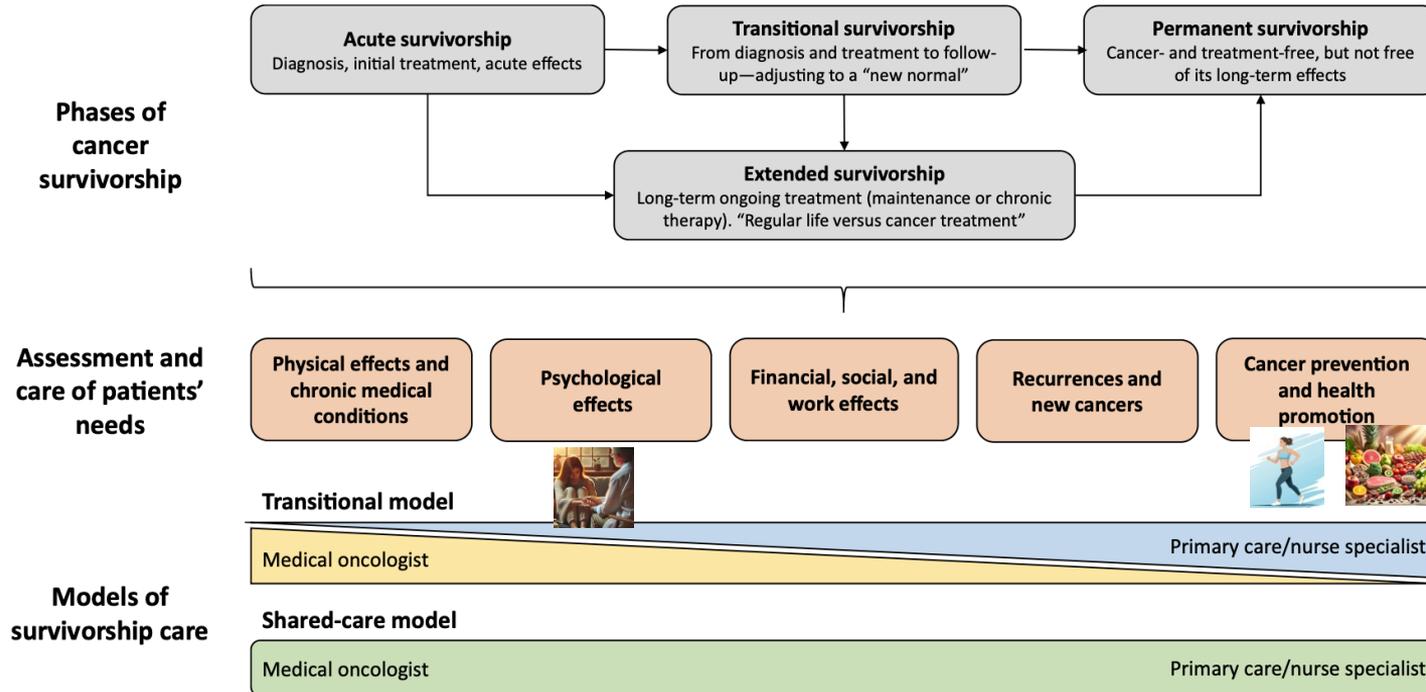
Según la SEOM, “**largo superviviente de cáncer**” es aquella persona que, a los 5 años del diagnóstico y tratamiento, se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación.¹

Phases of
cancer
survivorship



RETOS: LARGAS SUPERVIVIENTES.

Fases, evaluación de necesidades y modelos de cuidados multidisciplinarios



Take home messages



El conocimiento de las características moleculares de los tumores es uno de los principales factores a tener en cuenta a la hora de la elección del tratamiento.



Se recomienda testar HRD en las paciente con COA epitelial de alto grado al diagnóstico, tiene valor pronóstico, predictivo de respuesta a platino e iPARP e impacta en la decisión del tratamiento de mantenimiento de 1ª L



El tratamiento de mantenimiento de los iPARP en el COA epitelial de alto grado ha cambiado la historia natural de la enfermedad logrando resultados de eficacia clínicamente significativos a largo plazo sobre todo en población BRCAm y HRD



Importante continuar la investigación para mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia a iPARP, añadir nuevos biomarcadores, nuevos fármacos para lograr largas supervivientes en COA



Muchas Gracias



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Complexo Hospitalario Universitario

A Coruña



instituto de
investigación biomédica
de a coruña

