

# XV 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

17, 18 Y 19 DE MAYO DE 2023



## Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

Andrés Redondo  
Hospital Universitario La PAZ

# Conflictos de interés

- **Consultant or Advisory Role:** AstraZeneca, MSD, GSK, Roche, Clovis, Pharmamar
- **Research Funding:** Roche, Pharmamar, Eisai
- **Speaking:** AstraZeneca, MSD, GSK, Pharmamar, Clovis, Roche
- **Attending scientific meetings:** Roche, AstraZeneca, Pharmamar, GSK

# Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

## Agenda

- iPARP como mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea
- Inmunoterapia en 1<sup>a</sup> línea
- Opciones de tratamiento tras progresión a iPARP:
  - Rechallenge con iPARP
  - Reversión de resistencias a iPARP
  - ADCs
  - Otras terapias

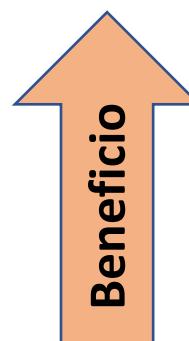
# Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

## Agenda

- iPARP como mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea
- Inmunoterapia en 1<sup>a</sup> línea
- Opciones de tratamiento tras progresión a iPARP:
  - Rechallenge con iPARP
  - Reversión de resistencias a iPARP
  - ADCs
  - Otras terapias

# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

## Ensayos fase III: HR según biomarcador



		SOLO-1 (olaparib)	PAOLA-1 (olaparib + beva)	PRIMA (niraparib)	PRIME (niraparib)	ATHENA-M (rucaparib)	VELIA (veliparib)
+++	<b><i>BRCAmut</i></b>	<b>0.33</b>	<b>0.31</b>	<b>0.40</b>	<b>0.40</b>	<b>0.40</b>	<b>0.44</b>
++	<b>HRd <i>BRCAw</i>t</b>	-	<b>0.43</b>	<b>0.50</b>	<b>0.58</b>	<b>0.58</b>	n.s.*
+	<b>HRp</b>	-	n.s.	<b>0.68</b>	<b>0.41</b>	<b>0.65</b>	n.s.

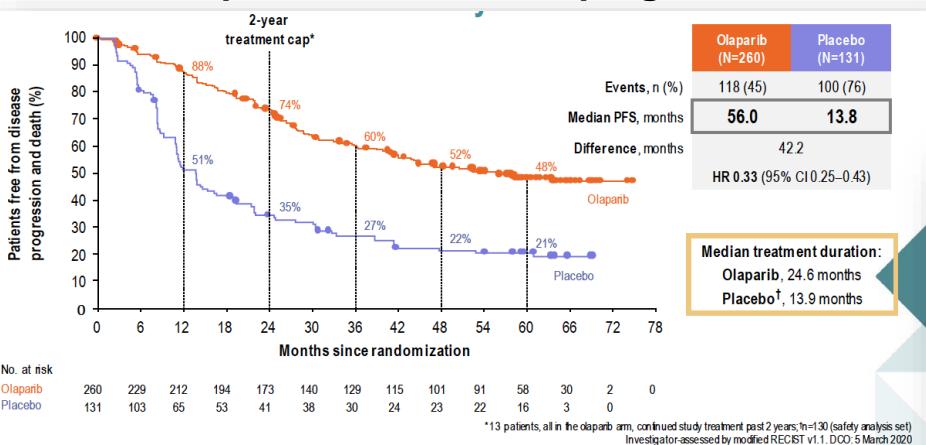
Todos los HR en negrita son estadísticamente significativos

Como n.s. se indican los valores que no fueron significativos

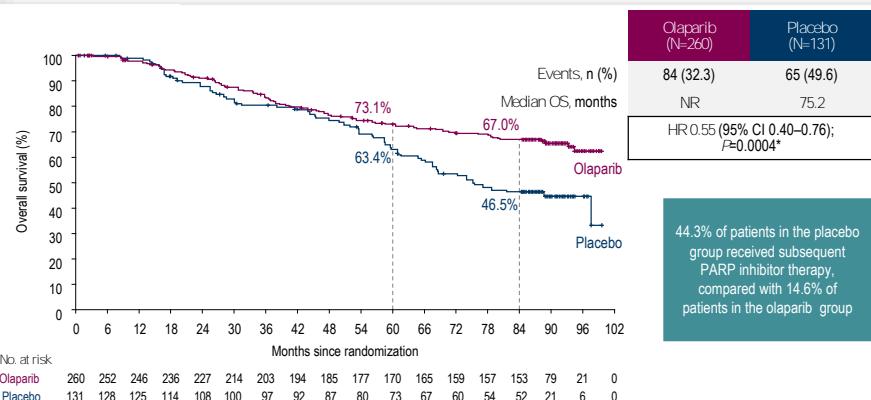
# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

## SOLO-1: Olaparib vs placebo en BRCAm

### Supervivencia libre de progresión



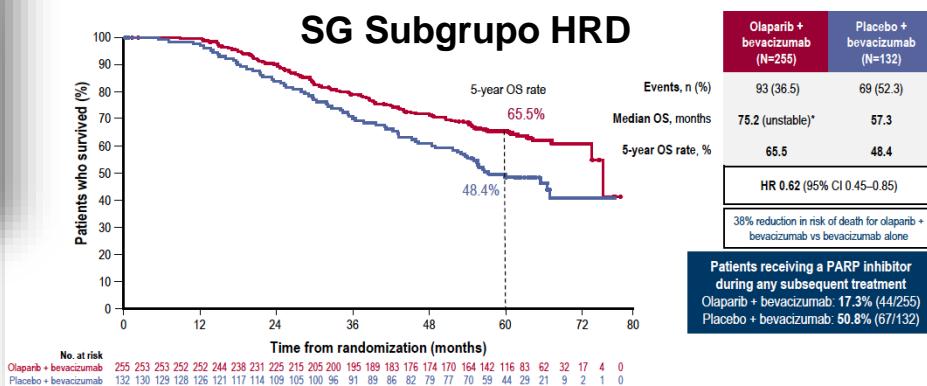
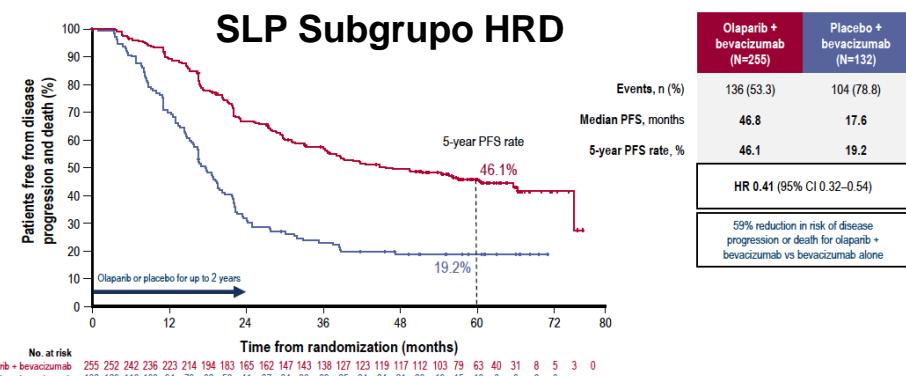
### Supervivencia global a 7 años



# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

## PAOLA-1: Olaparib-bevacizumab vs bevacizumab

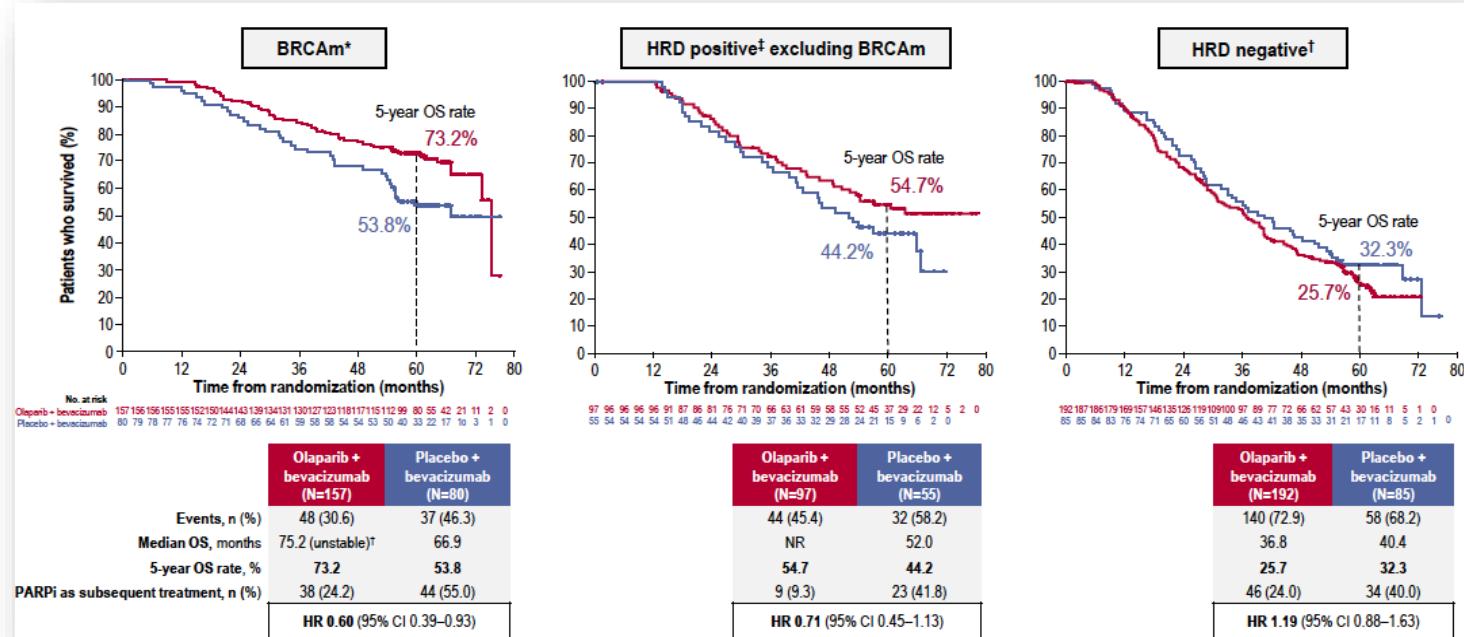
Análisis de SG y actualización SLP, con mediana de seguimiento de 5 años



# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

## PAOLA-1: Olaparib-bevacizumab vs bevacizumab

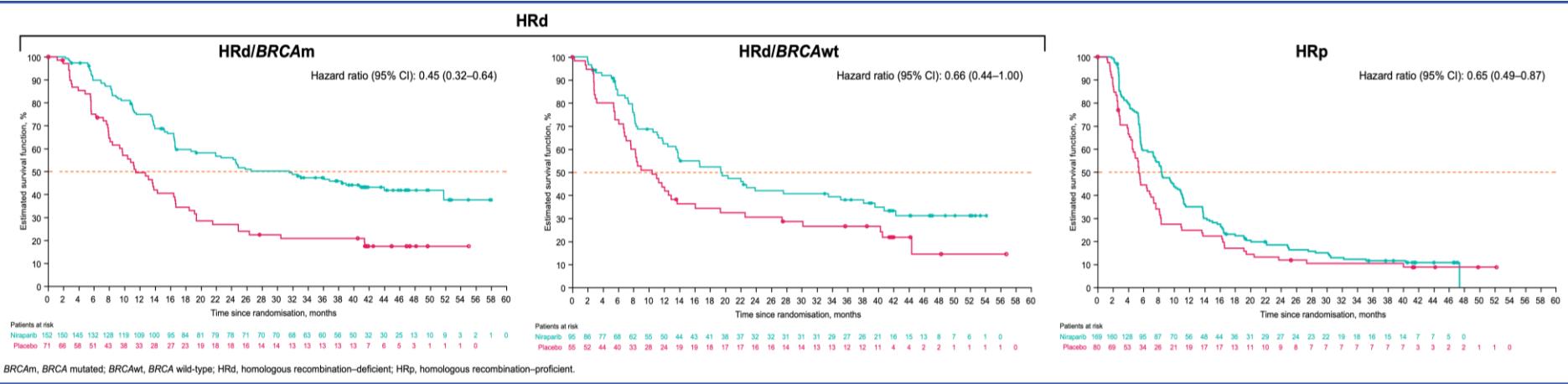
### Supervivencia global según biomarcador



- El beneficio en SG fue estadísticamente significativo en pacientes BRCAmut, con una tendencia a la significación en pacientes HRd BRCAwt.

# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

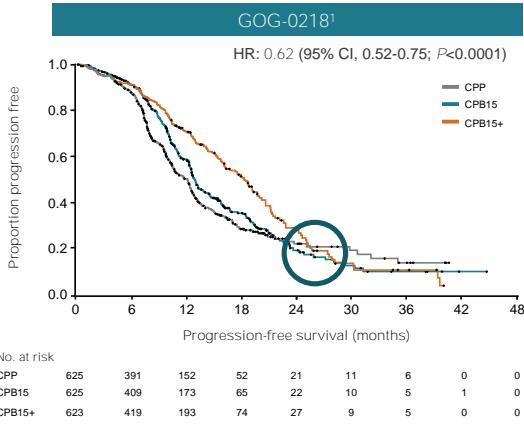
## PRIMA: Niraparib vs placebo



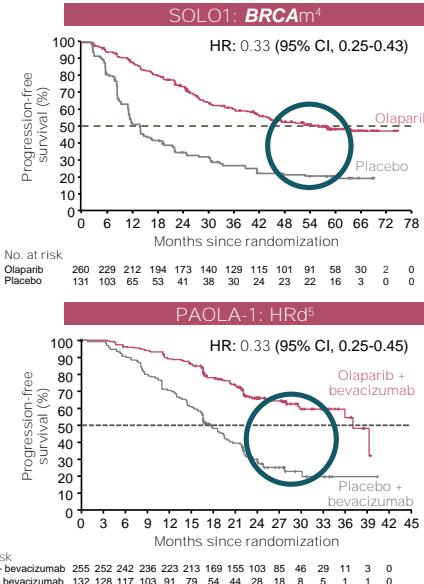
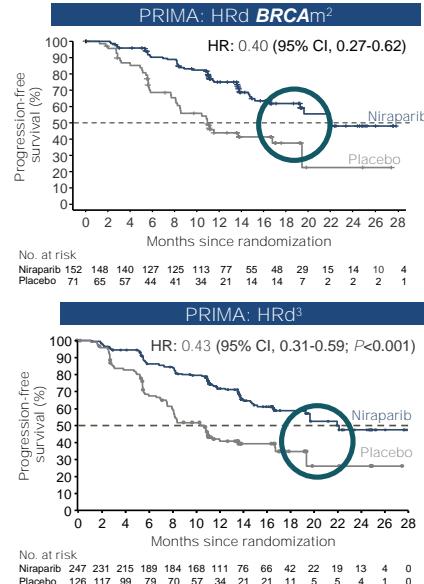
- Se mantiene el beneficio de Niraparib a largo plazo independientemente del biomarcador, aunque la magnitud es superior en pacientes con *BRCA*mut y HRd.

# Mantenimiento con iPARP en 1<sup>a</sup> línea

## Beneficio a largo plazo



PARP inhibitors



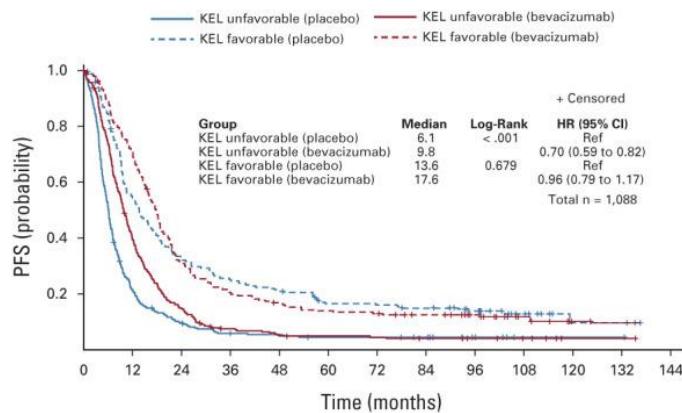
- Las curvas de SLP de los ensayos con iPARP mantienen su separación y alcanzan un *plateau* en la población BRCAmut y HRd

# Mantenimiento con bevacizumab en 1<sup>a</sup> línea

## KELIM: biomarcador predictivo de beneficio

- **KELIM (CA125 ELIMination rate constant K):**
  - Validado en el ensayo GOG218: Beneficio de beva solo en las que tenían un KELIM desfavorable

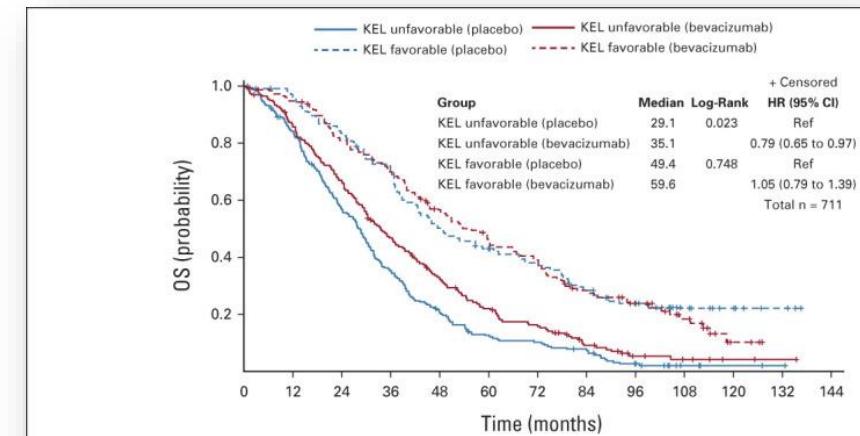
SLP



No. at risk:

KEL unfavorable (placebo)	327	18	12	1	0
KEL unfavorable (bevacizumab)	304	20	11	5	0
KEL favorable (placebo)	218	54	32	10	0
KEL favorable (bevacizumab)	239	48	30	7	0

SG en “alto riesgo”

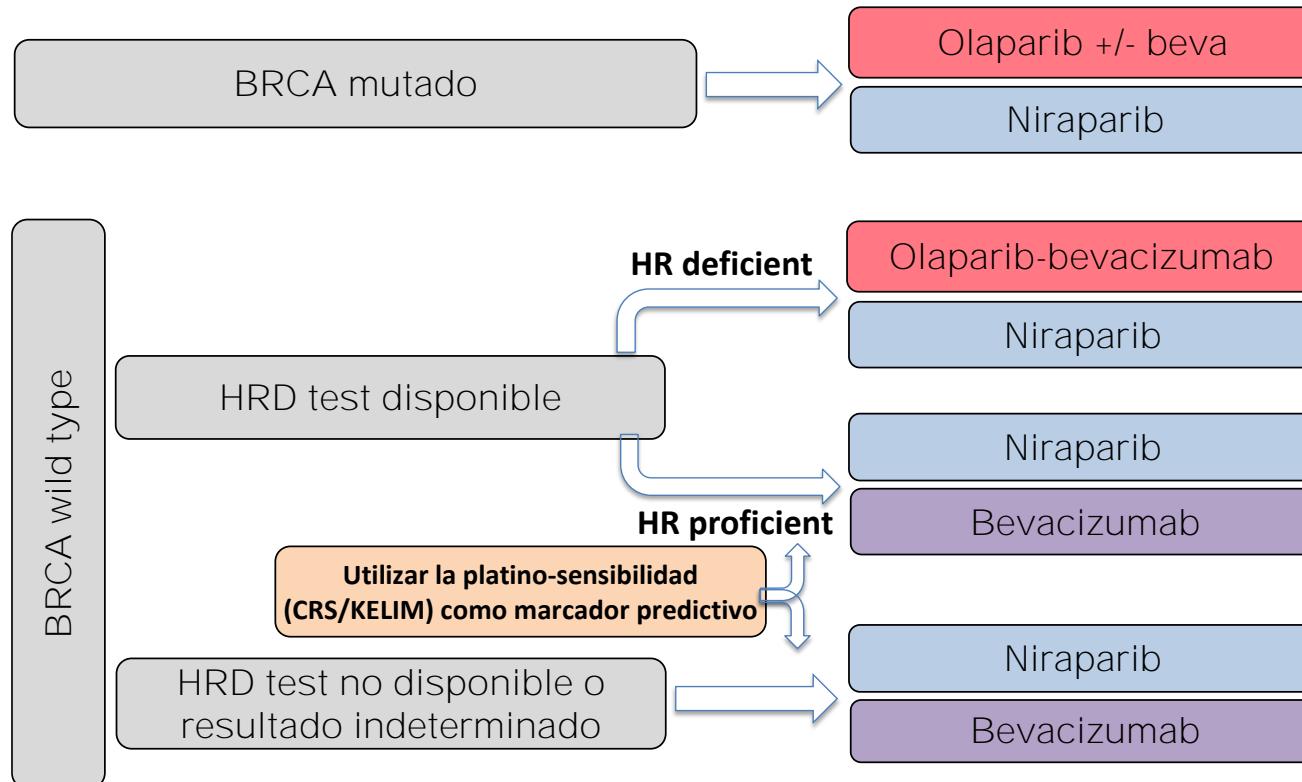


No. at risk:

KEL unfavorable (placebo)	232	87	31	4	0
KEL unfavorable (bevacizumab)	206	98	36	5	0
KEL favorable (placebo)	122	85	45	13	0
KEL favorable (bevacizumab)	151	106	58	16	0

# Mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea

## Opciones actualmente disponibles



# Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

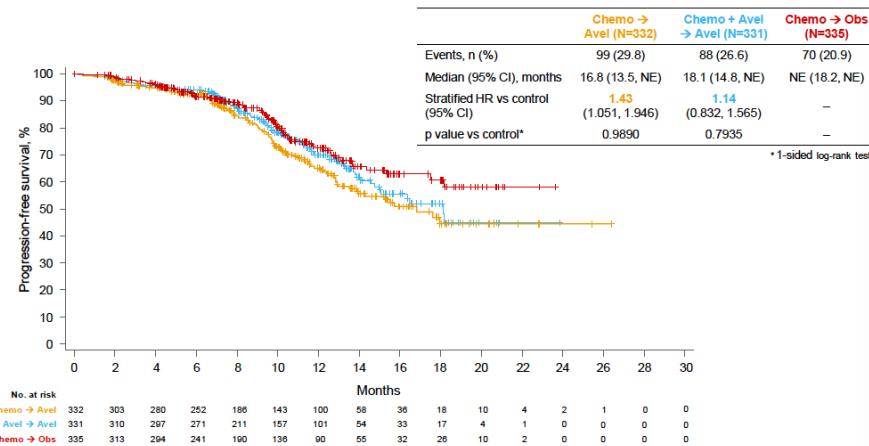
## Agenda

- iPARP como mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea
- Inmunoterapia en 1<sup>a</sup> línea
- Opciones de tratamiento tras progresión a iPARP:
  - Rechallenge con iPARP
  - Reversión de resistencias a iPARP
  - ADCs
  - Otras terapias

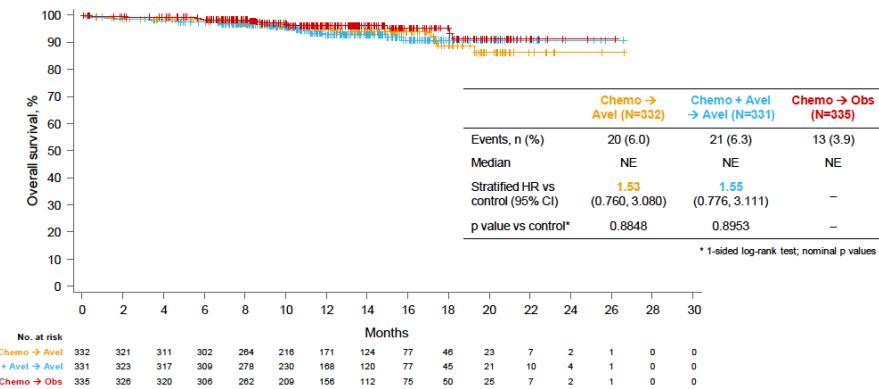
# Mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea ¿Qué ocurrirá con la inmunoterapia?

## Fase III Javelin 100 1<sup>a</sup> línea: QT +/- Avelumab

### Progression-free survival by BICR

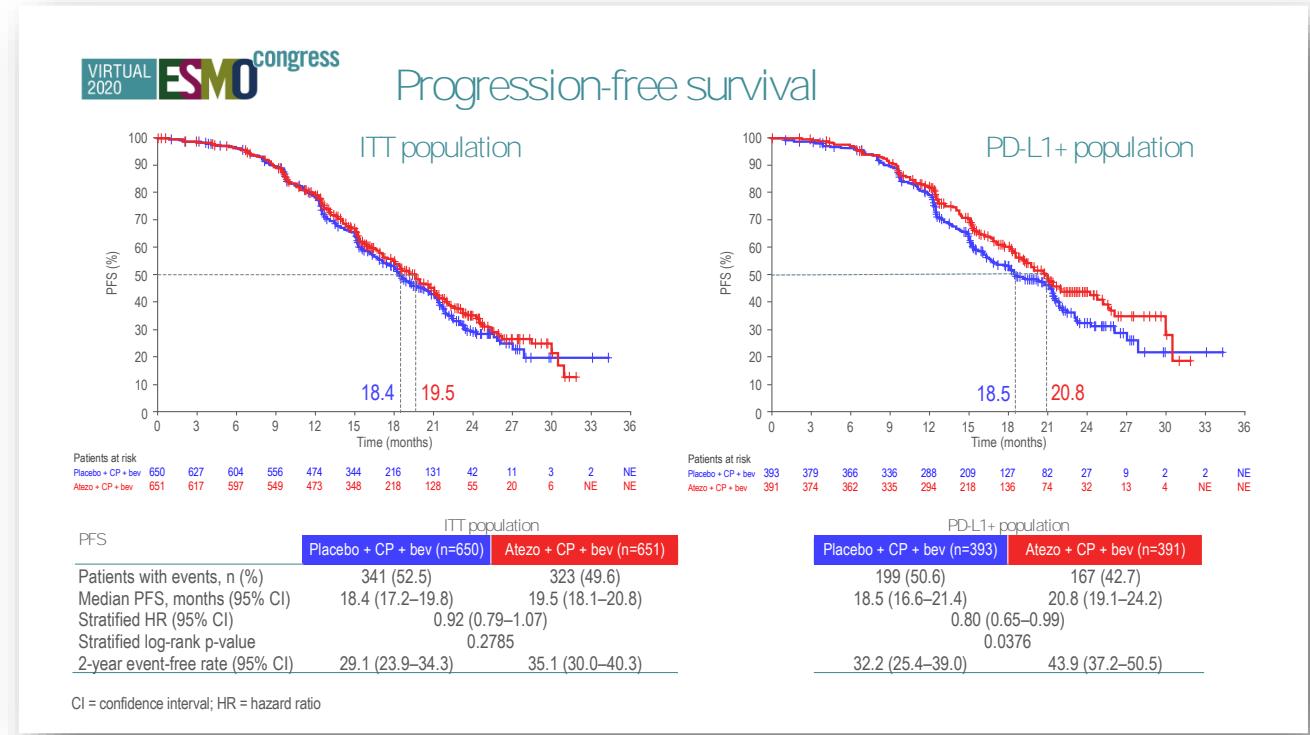


### Overall survival



# Mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea ¿Qué ocurrirá con la inmunoterapia?

## Fase III Imagyn 050 1<sup>a</sup> línea: QT + Bevacizumab +/- Atezolizumab



# Mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea ¿Qué ocurrirá con la inmunoterapia?

Ensayos fase III en 1<sup>a</sup> línea con PARPi +/- inmuno

TRIAL	Setting	Patient selection	Arms
DUO-O	<b>Beneficio en PFS ASCO 2023</b>		CP-Bev CP-Bev-Durvalumab CP-Bev-Durvalumab-Olaparib
ENGOT Ov43	Front line	BRCA non-mut PDS or IDS any residual Bev optional	CP-Placebo-Placebo CP- Pembro-Placebo CP- Pembro-Olaparib
FIRST	Front line	PDS (high risk) or IDS Bev optional	CP-Placebo-Placebo CP-Placebo-Niraparib CP-TSO42-Niraparib
ATHENA	Maintenance after front line	PDS or IDS Response to platinum	Rucaparib-Nivolumab Rucaparib-Placebo Nivolumab-Placebo Placebo-Placebo

# Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

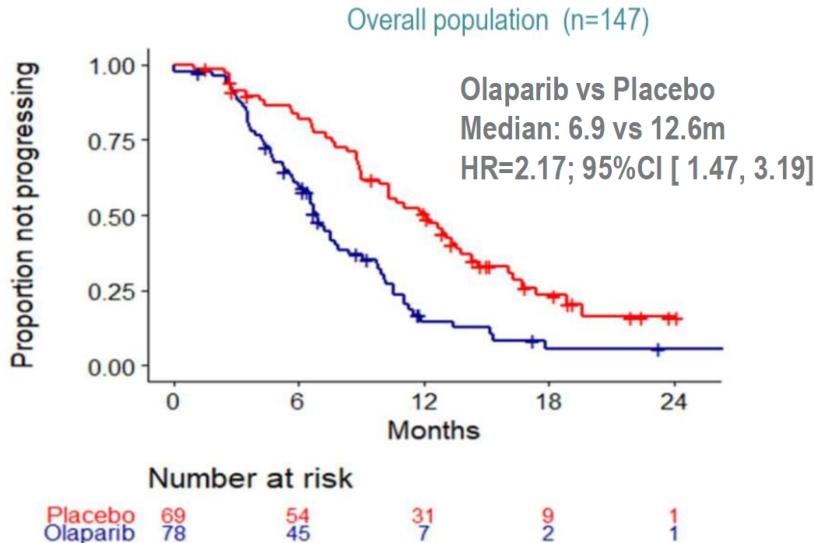
## Agenda

- iPARP como mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea
- Inmunoterapia en 1<sup>a</sup> línea
- Opciones de tratamiento tras progresión a iPARP:
  - Rechallenge con iPARP
  - Reversión de resistencias a iPARP
  - ADCs
  - Otras terapias

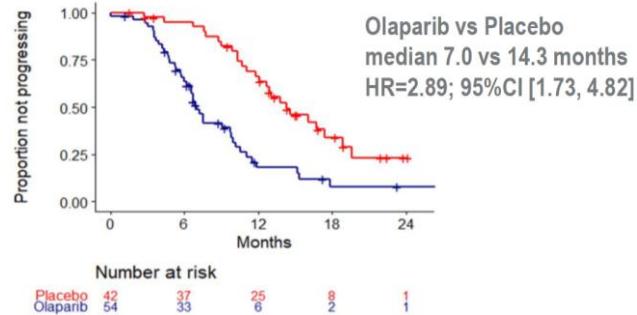
# ¿Qué hacer tras progresión a iPARP?

## Estudio exploratorio del ensayo SOLO-2

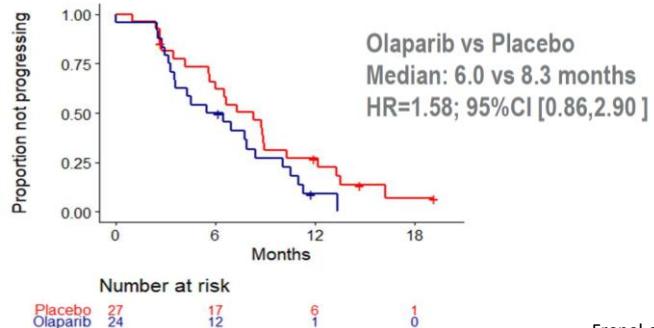
### Tiempo a 2<sup>a</sup> progresión en pacientes tratadas con QT



### Tiempo a 2<sup>a</sup> progresión en pacientes tratadas con platino (n=96)



### Tiempo a 2<sup>a</sup> progresión en pacientes tratadas con esquema no platino (n=51)



# Avances en el cáncer de ovario

## Opciones en desarrollo tras progresión a iPARP

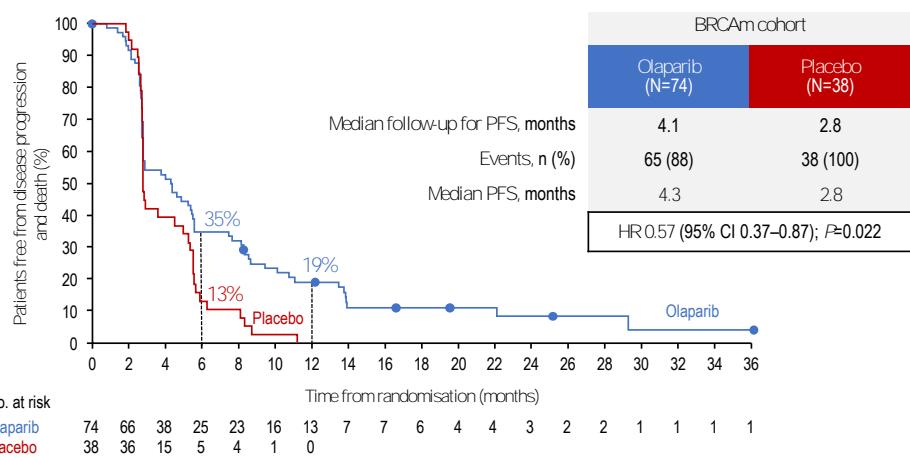


# Avances en el cáncer de ovario

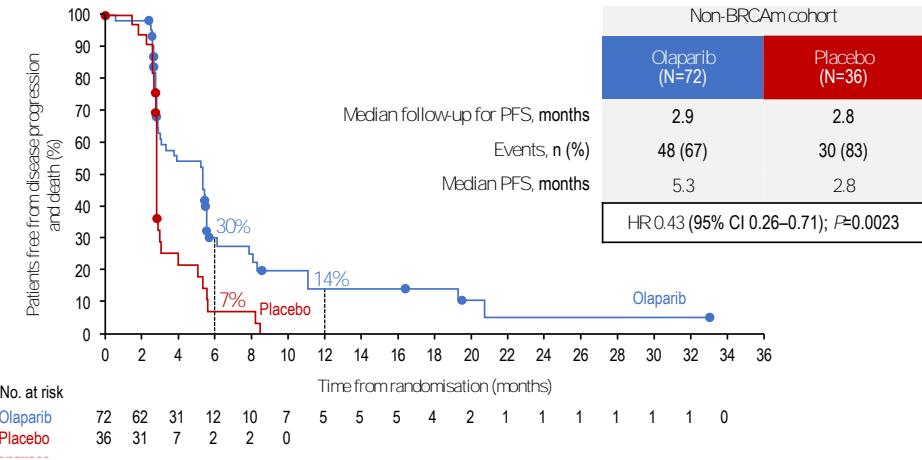
## PARPi Rechallenge

### Fase III OReO

#### BRCAmut cohort



#### BRCAwt cohort



# Avances en el cáncer de ovario

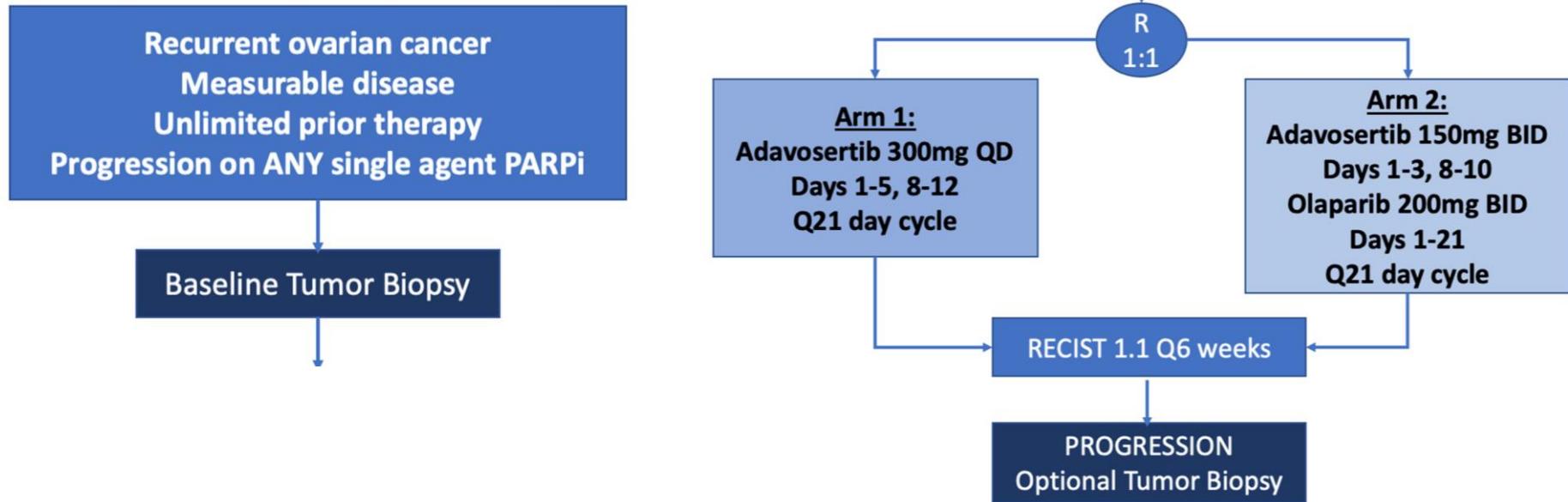
## Opciones en desarrollo tras progresión a iPARP



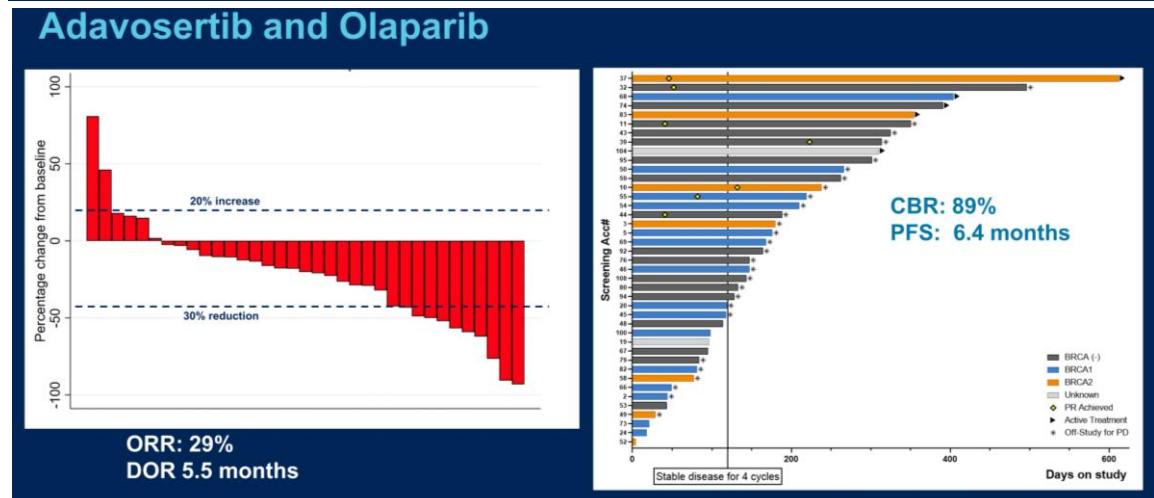
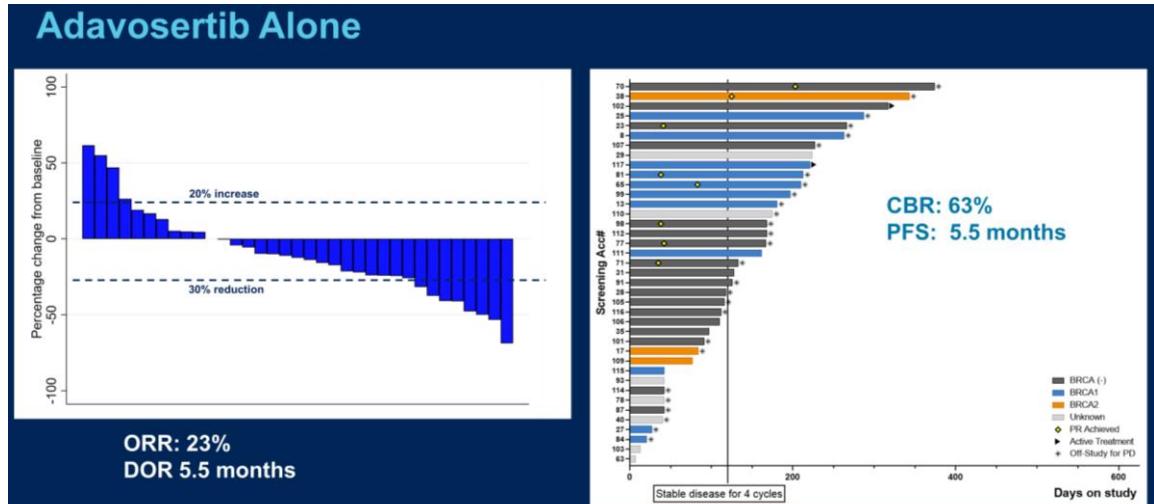
# Avances en el cáncer de ovario

## Reversión de resistencia a PARPi: inhibidores de Wee1

### EFFORT Study (adavosertib +/- olaparib)



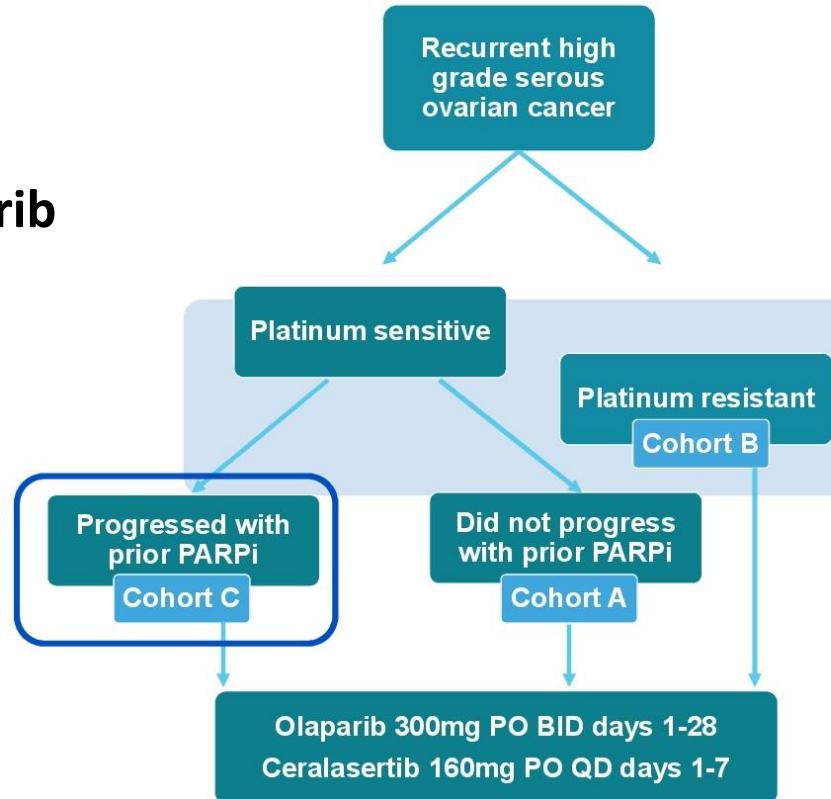
# EFFORT Study: Clinical activity



# Avances en el cáncer de ovario

## Reversión de resistencia a PARPi: inhibidores de ATR

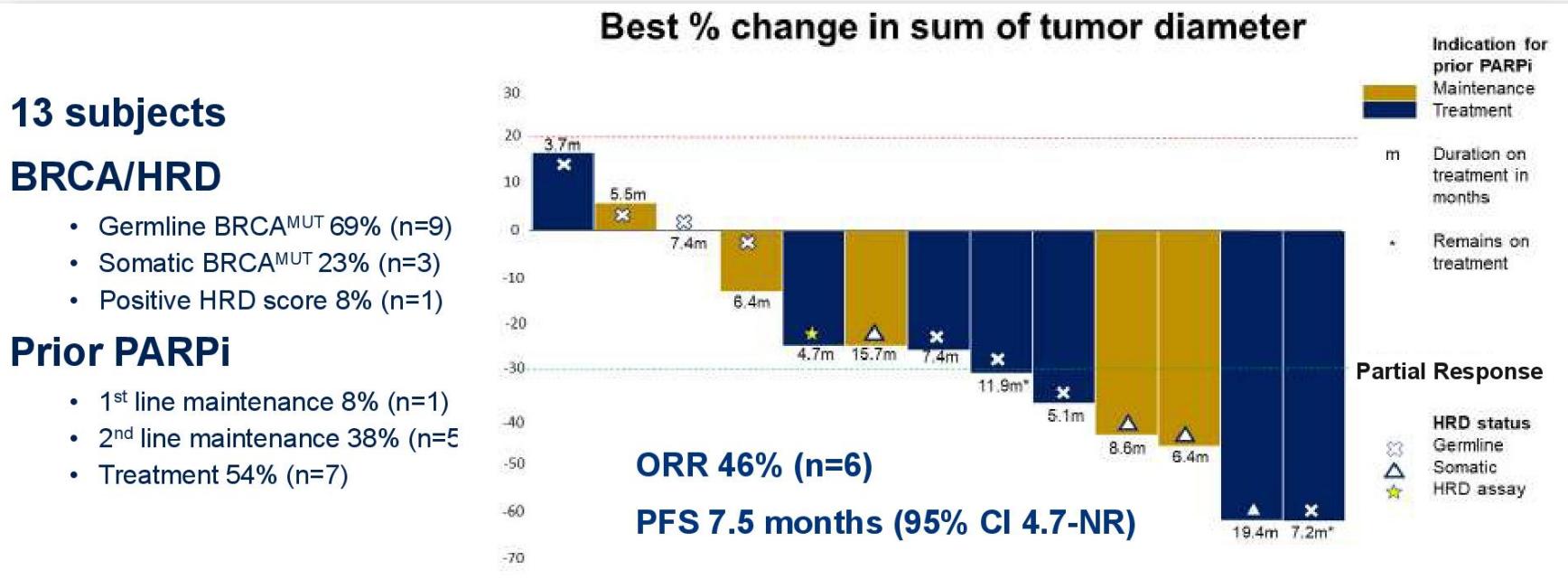
**CAPRI Study:**  
**Ceralasertib + Olaparib**



# Avances en el cáncer de ovario

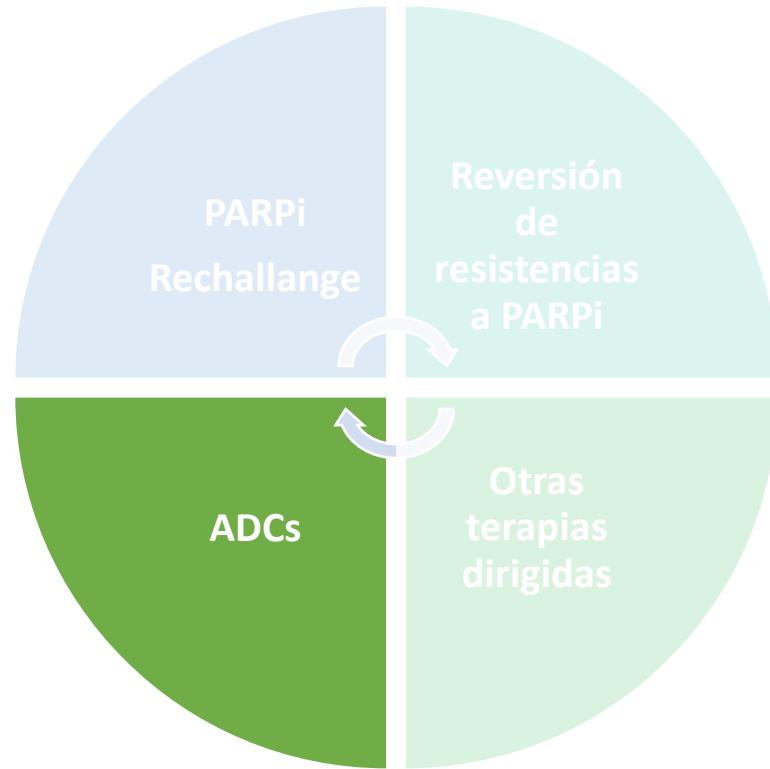
## Reversión de resistencia a PARPi: inhibidores de ATR

### CAPRI: Ceralasertib + Olaparib Cohort C (progresión a PARPi previo)



# Avances en el cáncer de ovario

## Opciones en desarrollo tras progresión a iPARP



# Avances en el cáncer de ovario

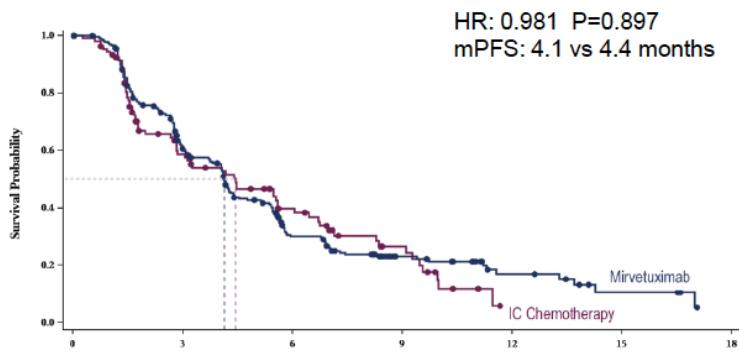
## ADCs: Mirvetuximab soravtansine

Receptor  
de folato

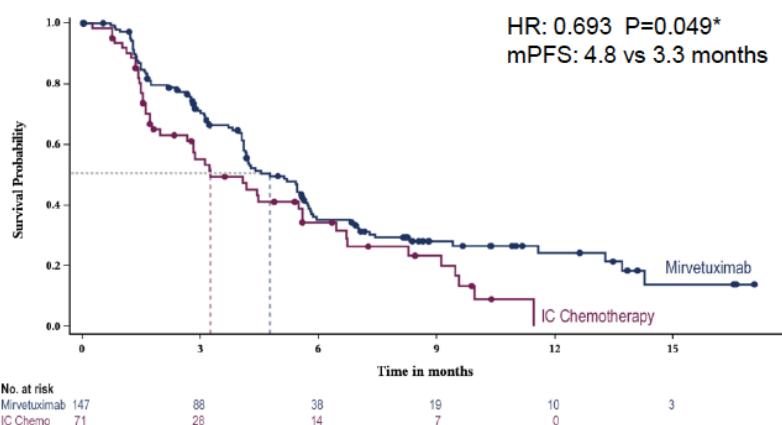
### FORWARD-1: Fase III Mirvetuximab vs QT en recaída ILP <6m

#### Supervivencia libre de progresión

ITT



FR $\alpha$  High



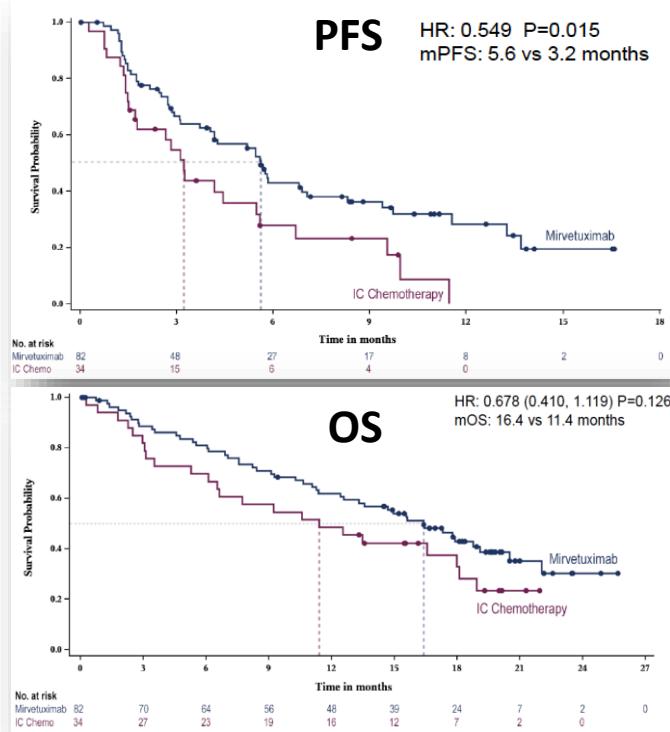
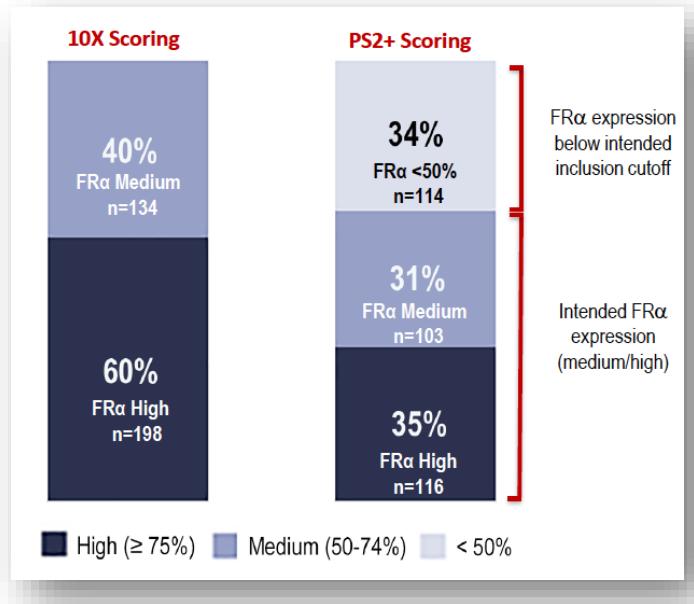
# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Mirvetuximab soravtansine

Receptor  
de folato

### FORWARD-1: Fase III Mirvetuximab vs QT en recaída ILP <6m

#### PFS y OS tras re-scoring (en FR $\alpha$ High)

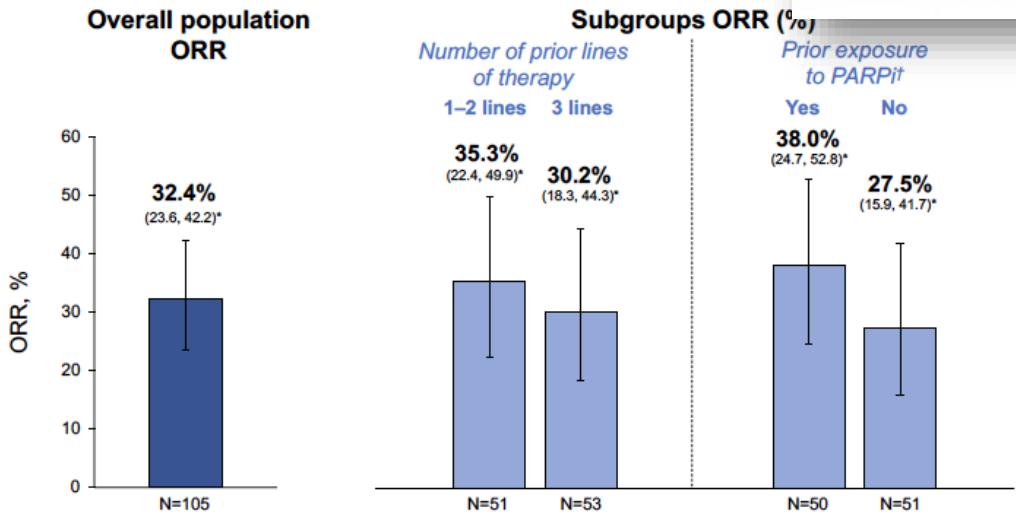


# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Mirvetuximab soravtansine

Receptor  
de folato

SORAYA: Fase II en recaída ILP <6m

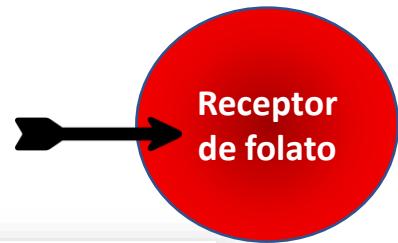


scoring)

RAEs, n (%)	All Grades	Grade 3	Grade 4
Patients with any event	91 (86)	29 (27)	1 (1)
Blurred vision	43 (41)	6 (6)	0 (0)
Keratopathy*†	38 (36)	8 (8)	1 (1)
Nausea	31 (29)	0 (0)	0 (0)
Dry eye	24 (23)	2 (2)	0 (0)
Fatigue	24 (23)	1 (1)	0 (0)
Diarrhea	23 (22)	2 (2)	0 (0)
Asthenia	16 (15)	1 (1)	0 (0)
Photophobia	15 (14)	0 (0)	0 (0)
Peripheral neuropathy	13 (12)	0 (0)	0 (0)

# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Mirvetuximab soravtansine



### MIRASOL STUDY DESIGN: PHASE 3 REGISTRATION TRIAL FOR MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE USING PS2+ SCORING IN FR $\alpha$ HIGH PATIENTS

# MIRASOL

#### Enrollment and Key Eligibility

- 430 patients/330 events for PFS by INV
- Platinum resistant disease (<6 months PFI)
- Prior Bev and PARP allowed
- BRCAmut patients allowed

#### Statistical Assumptions

- $\alpha=0.05$  (two-sided), Power = 90%, HR=0.7; control arm mPFS 3.5 mo

#### Mirvetuximab Soravtansine

6 mg/kg (*adjusted ideal body weight*) once every 3 weeks

#### 1:1 Randomization

STRATIFICATION FACTORS  
IC Chemotherapy Choice  
(Paclitaxel, PLD, Topotecan)  
Prior therapies  
(1 vs 2 vs 3)

#### Investigator's Choice

Chemotherapy  
Paclitaxel, PLD<sup>†</sup>, or  
Topotecan

*Paclitaxel:* 80 mg/m<sup>2</sup> weekly  
*PLD:* 40 mg/m<sup>2</sup> once every 4 weeks  
*Topotecan:* 4 mg/m<sup>2</sup> on Days 1, 8, and 15 every 4 weeks; or 1.25 mg/m<sup>2</sup>

### Beneficio en PFS y OS

#### Primary Endpoint

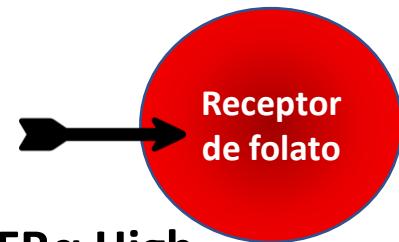
Progression-free survival by INV  
*BICR\** for sensitivity analysis

#### Secondary Endpoints

Overall response rate by INV  
Overall survival  
Patient reported outcomes

# Avances en el cáncer de ovario

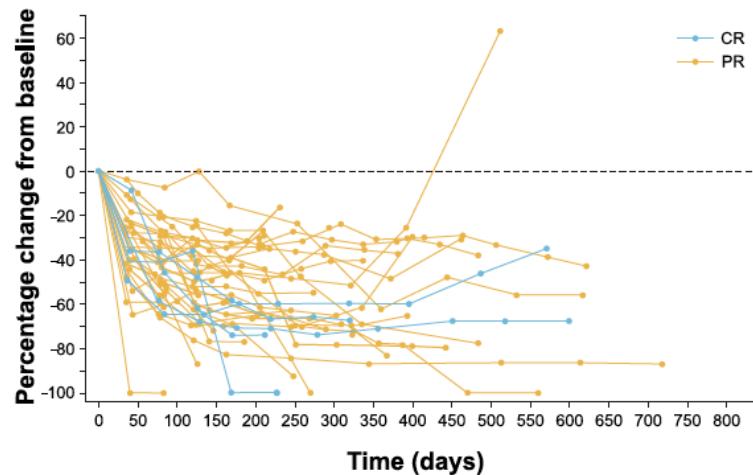
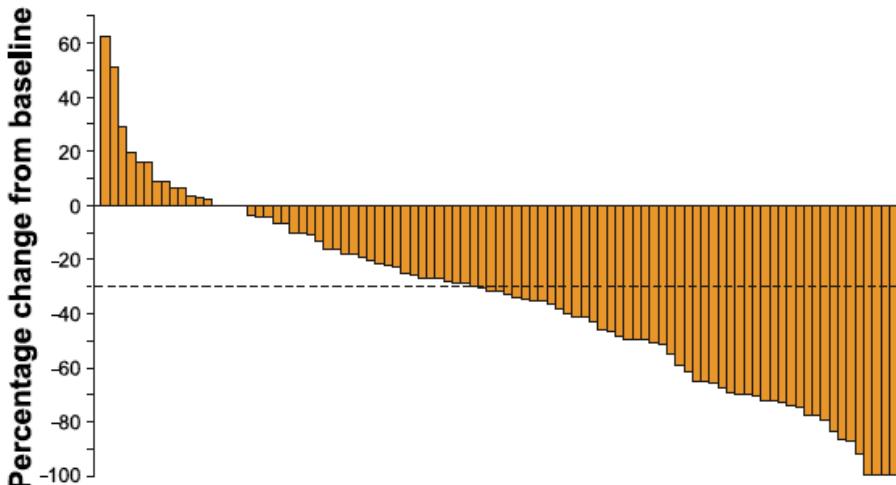
## ADCs: Mirvetuximab soravtansine



Fase Ib/II de **Mirvetuximab + Bevacizumab** en recaída ILP <6m y FR $\alpha$  High

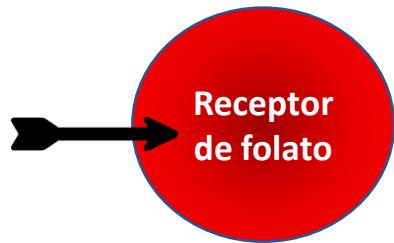
Best overall response, n (%)

Complete response	5 (5)
Partial response	36 (38)
Stable disease	44 (47)
Progressive disease	8 (9)



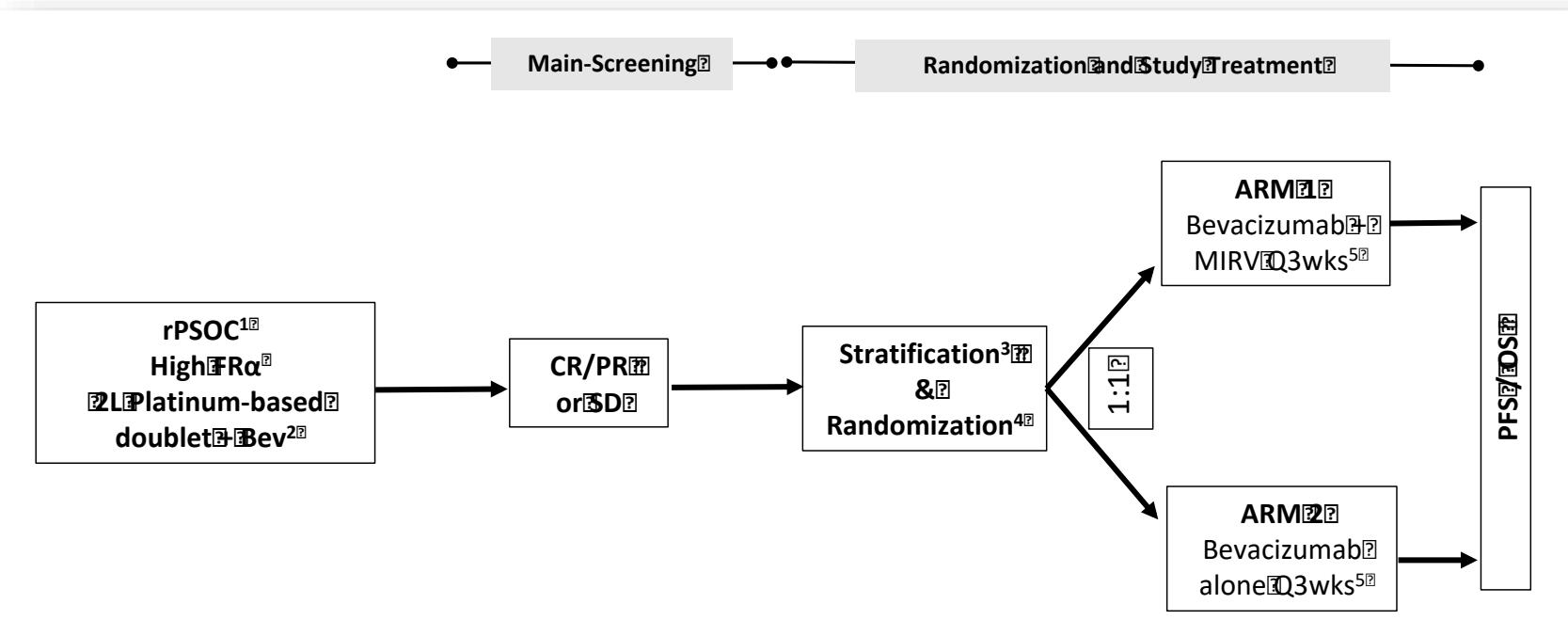
# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Mirvetuximab soravtansine



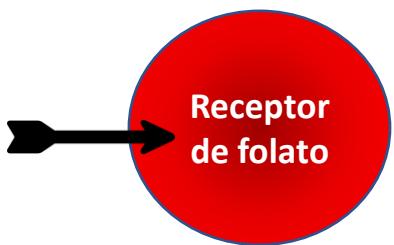
GLORIOSA:

Fase III de mantenimiento con **Mirvetuximab + Bevacizumab** en recaída ILP >6 m y FR $\alpha$  High



# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Farletuzumab ecteribulin



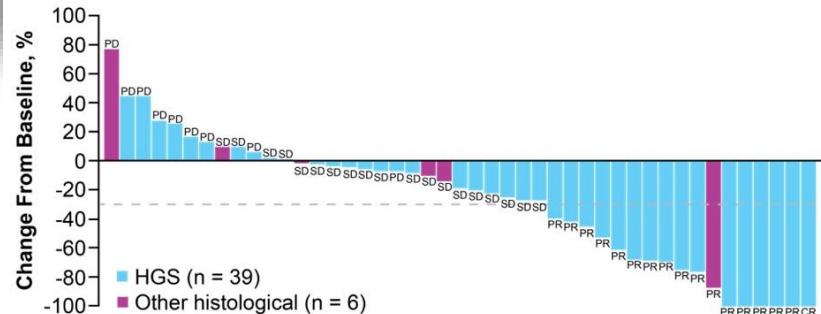
### Fase Ib MORAb-202 en recaída ILP <6m y RF +

Parameter	Cohort 1 (n = 24) MORAb-202 0.9 mg/kg	Cohort 2 (n = 21) MORAb-202 1.2 mg/kg
CR, n (%)	1 (4.2)	0
PR, n (%)	5 (20.8)	11 (52.4)
SD, n (%)	10 (41.7)	9 (42.9)
PD, n (%)	8 (33.3)	1 (4.8)
ORR, n (%), (95% CI)	6 (25.0), (9.8–46.7)	11 (52.4), (29.8–74.3)

Table 4. Summary of Respiratory TEAEs

Parameter, n (%)	Cohort 1 (n = 24) MORAb-202 0.9 mg/kg	Cohort 2 (n = 21) MORAb-202 1.2 mg/kg
Any ILD/Pneumonitis event	9 (37.5)	14 (66.7)
Severity:		
Grade 1	8 (33.3)	6 (28.6)
Grade 2	1 (4.2)	7 (33.3)
Grade 3	0	1 (4.8)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Serious respiratory event <sup>a</sup>	2 (8.3)	3 (14.3)
ILD/Pneumonitis event leading to MORAb-202: Discontinuation		
	1 (4.2)	5 (23.8)

Figure 3. Best Overall Response and Maximum Shrinkage in Tumor Volume From Baseline

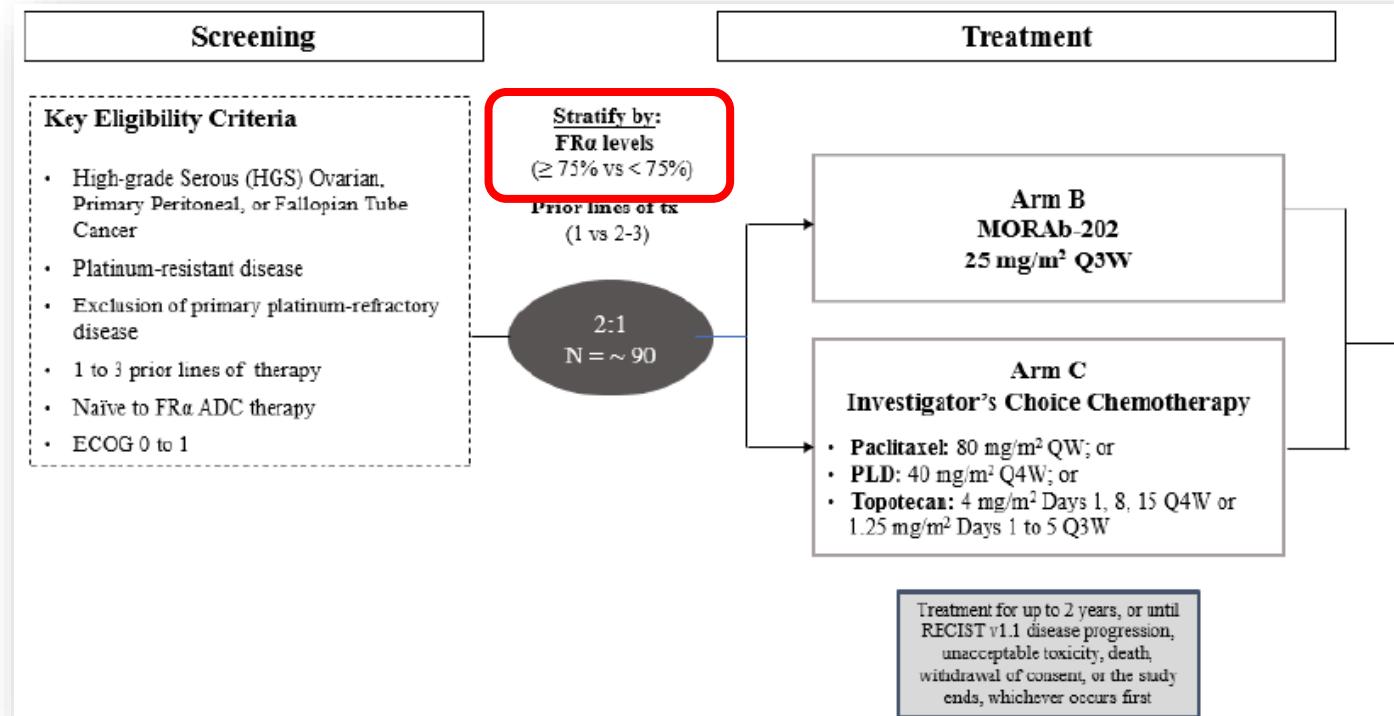


# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Farletuzumab ecteribulin

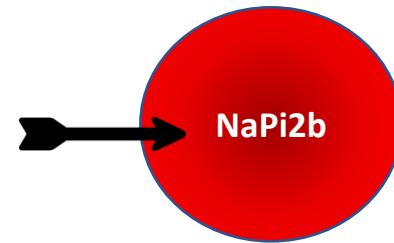
Receptor  
de folato

### Fase IIR CA116-001 en recaída ILP <6m



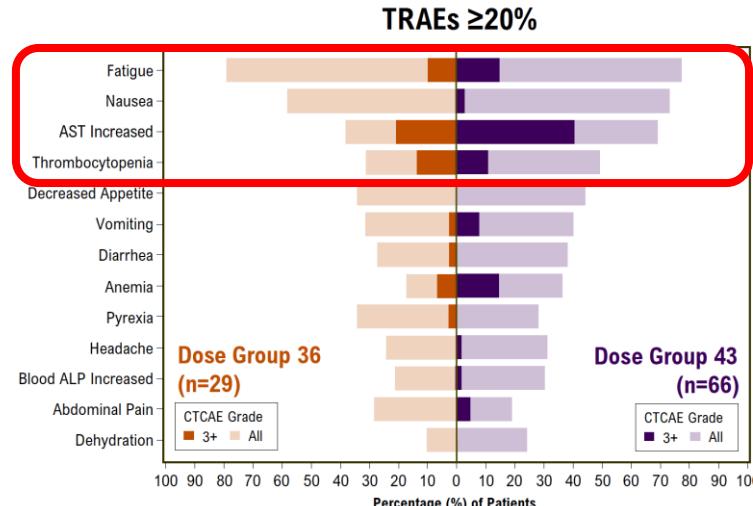
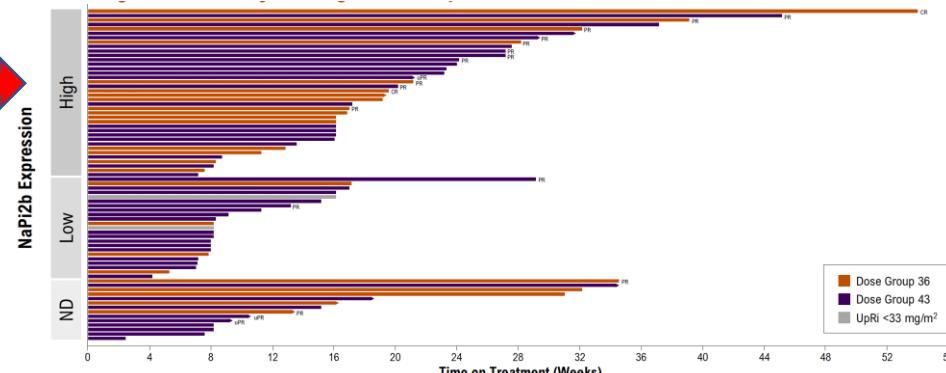
# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Upifitamab rilsodotin (UpRi)



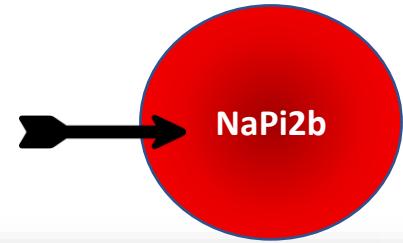
### Fase Ib en recaída ILP <6m (36 vs 43 mg/m<sup>2</sup>)

	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)
	N	75	25	48
All NaPi2b Levels	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)



# Avances en el cáncer de ovario

## ADCs: Upifitamab rilsodotin (UpRi)



### Ensayos en marcha

**UP-LIFT**  
**Fase Ib expansión**  
**en recaída ILP <6m**

RECIST v1.1; ECOG PS 0 or 1; enrolling regardless of NaPi2b expression

#### Key Inclusion Criteria

- Platinum-resistant ovarian cancer (PROC)
- 1–4 prior lines of therapy
- Grade ≤2 peripheral neuropathy
- Archival or fresh tissue required for biomarker evaluation

#### Key Exclusion Criteria

- 1–2 prior lines bevacizumab-naïve
- Primary platinum-refractory disease

UpRi 36 mg/m<sup>2</sup> up to  
max 80 mg; IV Q4W

#### Primary Endpoint

- Confirmed ORR in NaPi2b-high (N = ~100)

#### Secondary Endpoint

- Confirmed ORR in overall population (N = up to ~180 including 100 NaPi2b-high)

#### Other Secondary Endpoints

- DoR
- Safety

Prospectively-defined retrospective analysis to validate NaPi2b biomarker cutoff

**UP-NEXT**  
**Fase III mantenimiento**  
**en recaída ILP >6m**

#### Key Enrollment Criteria

- CR, PR, or SD as best response following platinum in recurrent disease
- 2–4 prior lines of platinum (including the immediately preceding platinum)
- NaPi2b-high (TPS ≥75)
- Prior PARPi therapy only required for BRCAmut

Randomize  
2:1  
N=350

UpRi IV Q4W

Placebo

#### Primary Endpoint

- PFS by BICR

#### Secondary Endpoints

- PFS by Investigator
- ORR
- OS

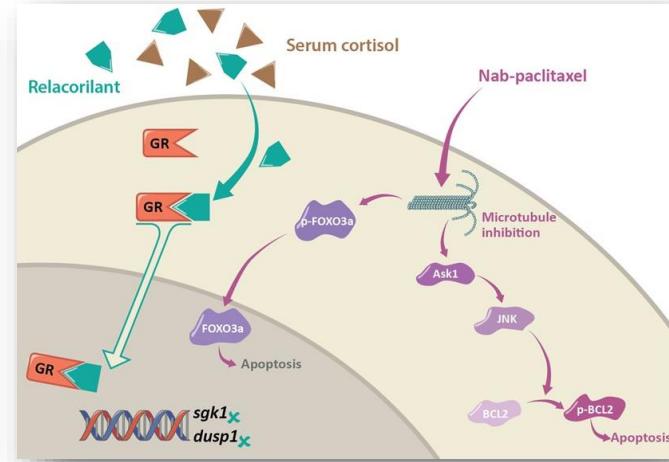
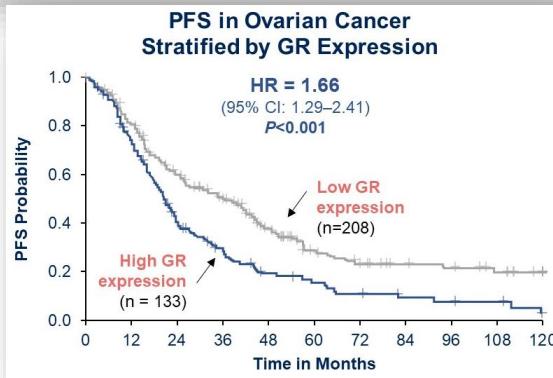
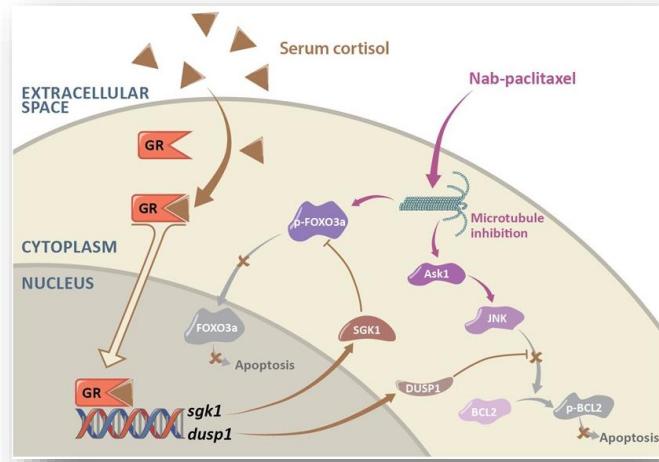
# Avances en el cáncer de ovario

## Opciones en desarrollo tras progresión a iPARP



# Avances en el cáncer de ovario

## Relacorilant



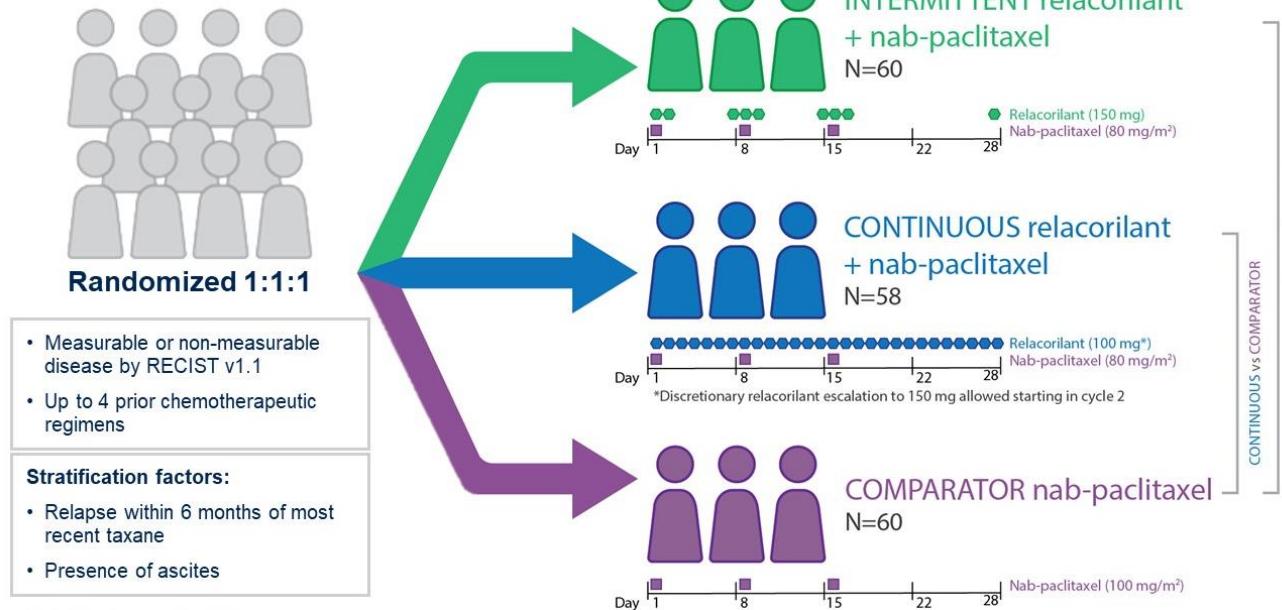
Phase 1 study suggests synergy between relacorilant and nab-paclitaxel<sup>1</sup>

Relacorilant + nab-paclitaxel showed durable disease control ( $\geq 16$  weeks) in 38.5% (5/13) of patients with ovarian cancer

# Avances en el cáncer de ovario

## Relacorilant: Fase II randomizado

### Study Design



#### Primary endpoint:

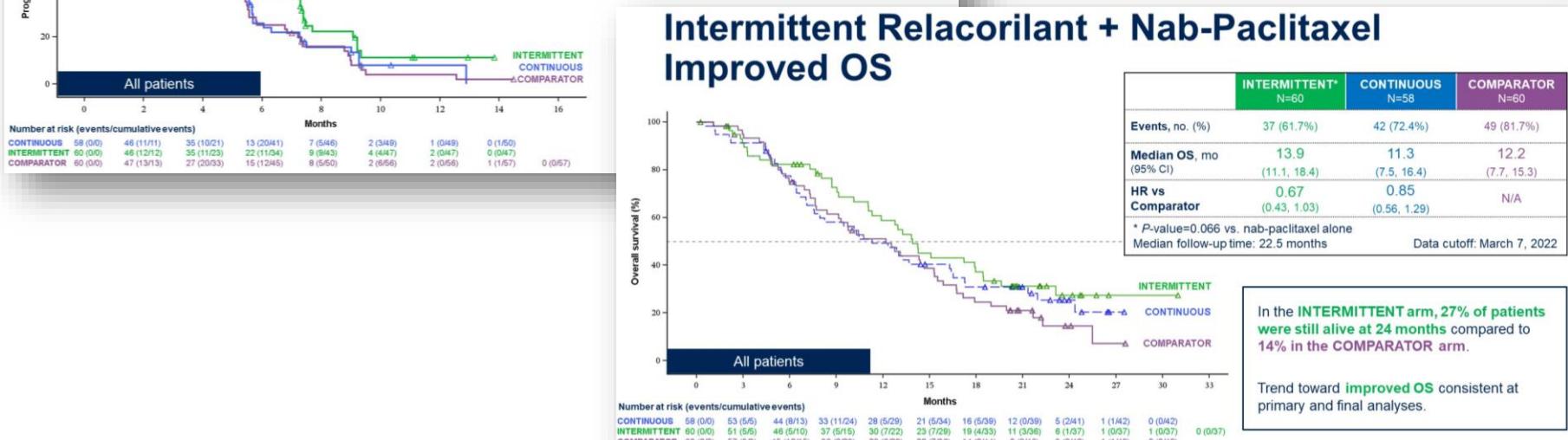
- Progression-free survival (PFS) by investigator and RECIST v1.1

#### Secondary endpoints:

- Objective response rate (ORR)
- Duration of response (DoR)
- Overall survival (OS)
- Safety of the relacorilant + nab-paclitaxel combination

# Avances en el cáncer de ovario

## Relacorilant: Fase II randomizado



# Avances en el cáncer de ovario

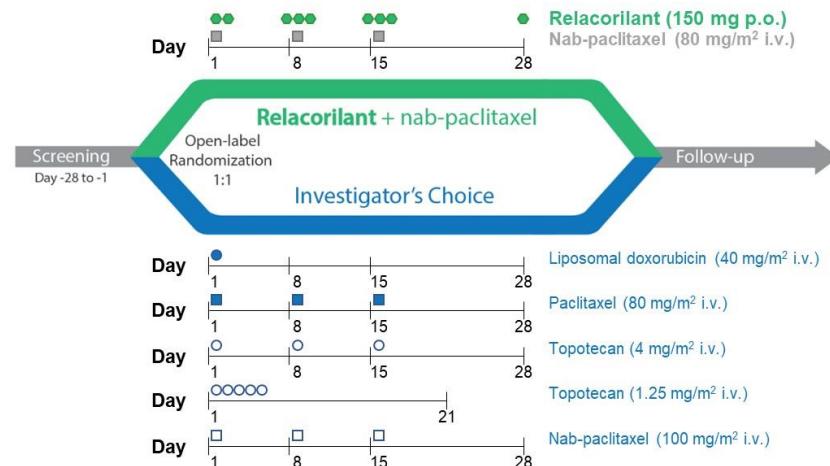
## Relacorilant: Fase III



## ROSELLA Phase 3 Working Design: GOG FOUNDATION<sup>®</sup> Transforming the standard of care<sup>™</sup>

### Patient population:

- ~360 patients
- High-grade serous, ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer
- Progression ≤6 months after last platinum (**exclude primary platinum-refractory**)
- 1-3 prior lines



### Primary endpoint:

- PFS (by blinded independent central review) per RECIST v1.1

### Secondary endpoints:

- Efficacy:
  - OS
  - PFS (by investigator) per RECIST v1.1
  - ORR, BOR, and DoR per RECIST v1.1
  - CBR per RECIST v1.1
  - Response according to CA-125
  - Combined response per RECIST v1.1 + GCIG criteria
- Safety, **quality of life**, pharmacodynamics, and pharmacokinetics

# Avances en el tratamiento del cáncer de ovario

## Conclusiones

- Los iPARP se han consolidado como tratamiento de mantenimiento en 1<sup>a</sup> línea, con beneficio muy relevante a largo plazo en población BRCAm y HRd
- Pendiente de resultados de estudios de inmunoterapia añadida a iPARP en 1<sup>a</sup> línea
- Se están evaluando diversas opciones de tratamiento tras progresión a iPARP:
  - Escenario en el que el platino tiene baja eficacia
  - Posible opción de rechallenge con iPARP para pacientes seleccionadas
  - Los ADCs son los fármacos con un desarrollo más avanzado, con varios estudios randomizados en marcha
  - Mirvetuximab ha demostrado beneficio en PFS y OS frente a QT en recaída con ILP <6m



*Gracias*

[andres.redondos@uam.es](mailto:andres.redondos@uam.es)