Les nouveautés dans le cancer de l'ovaire

22/11/2022

Limoges

Dr Camille Baylot

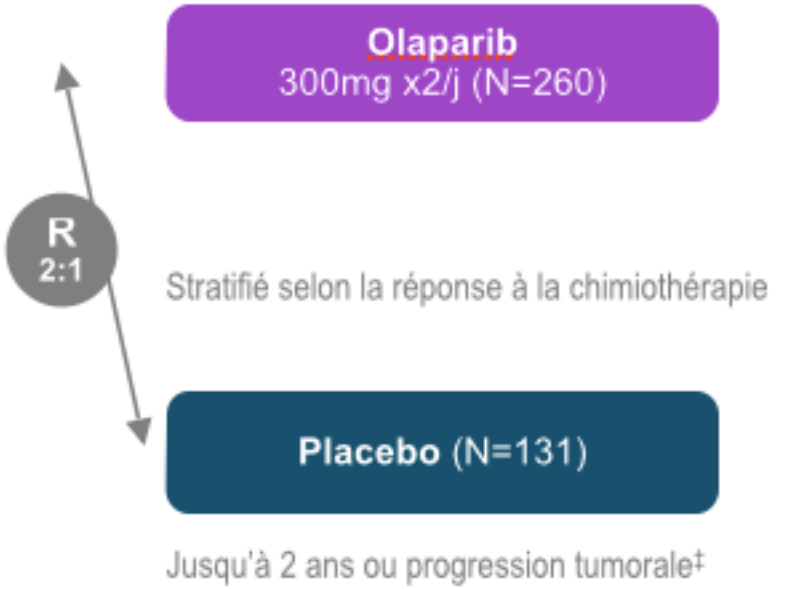
Question de la maintenance en 1ère ligne

Actualisation des données de SG de SOLO-1

Schéma de l'étude

P. DiSilvestro, et al., ESMO® 2022, Abs #517O

- Cancers de l'ovaire, des trompes ou peritoneal primitive en 1ère ligne, stade FIGO III-IV, séreux ou endométrioide de haut grade
- BRCAm
- ECOG 0-1
- Chirurgie de cytoréduction*
- En réponse clinique complète† ou partielle après chimiothérapie à base de platine



Objectif primaire :
SSP (évaluée par les investigateurs)

Objectifs secondaires :
- OS
- TFST
- TSST
- Toxicité

*Upfront or internal attempt at optimal cytoreductive surgery for stage III disease and either biopsy and/or upfront or interval cytoreductive surgery for stage IV disease; †Including patients with no evidence of disease; ‡ Patients with evidence of disease at 2 years could continue to receive study treatment if, in the investigator's opinion, this was in the patient's best interest.

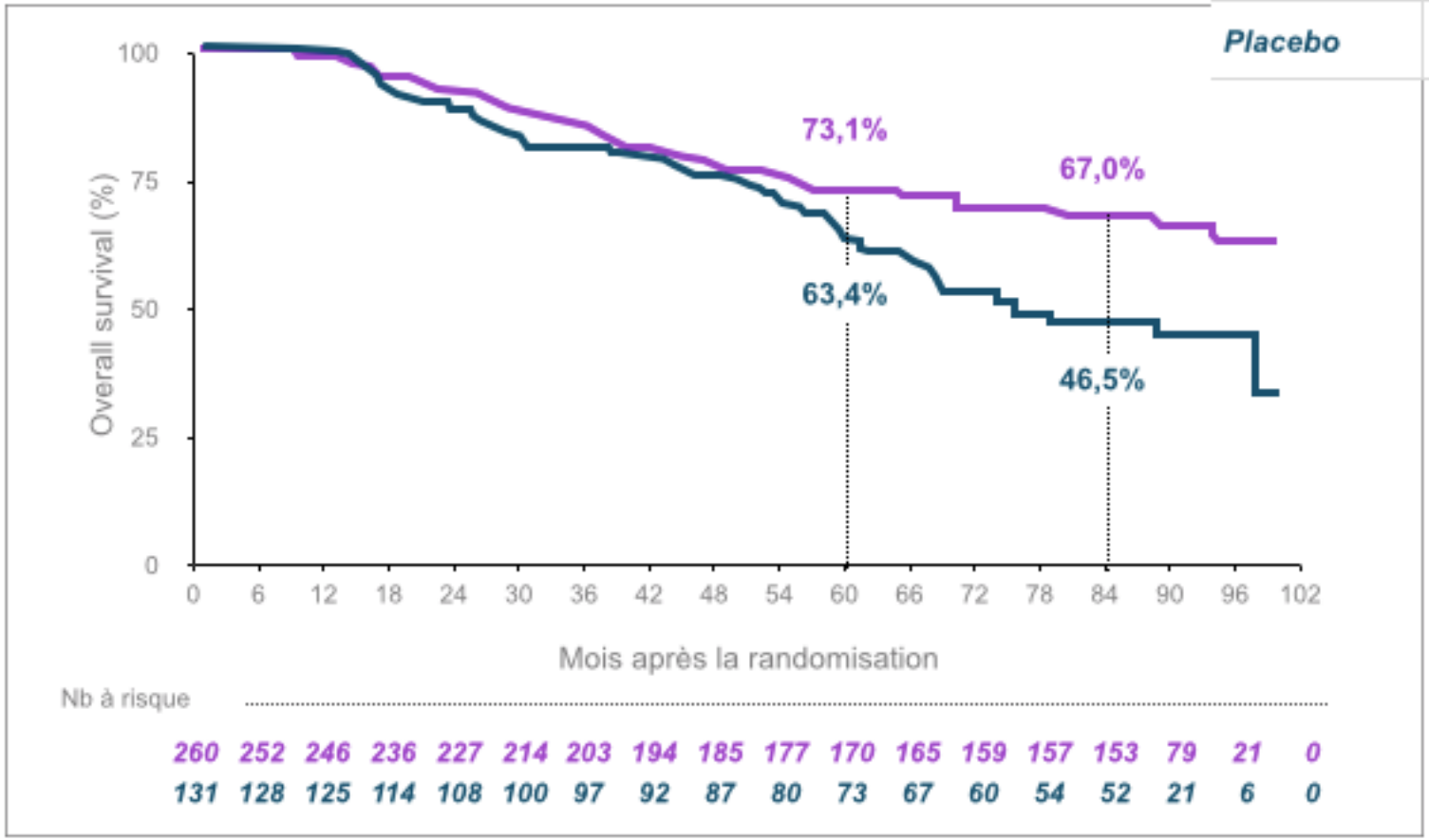
Bid, twice daily; CI, confidence interval; DCO, data cut-off; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, Hazard ratio; NR, not reached; PFS, Progression Free Survival; TFST, Time to First Subsequent Therapy or death; TSST, Time to Second Subsequent Therapy or death.

Résultats de survie globale de l'essai SOLO1

Survie globale

	N	Evénements N (%)	HR (95% CI)	p-value
Olaparib	*260*	*NR*	*0,55 (0,40-0,76)*	*0.0004**
Placebo	*131*	*75,2*		

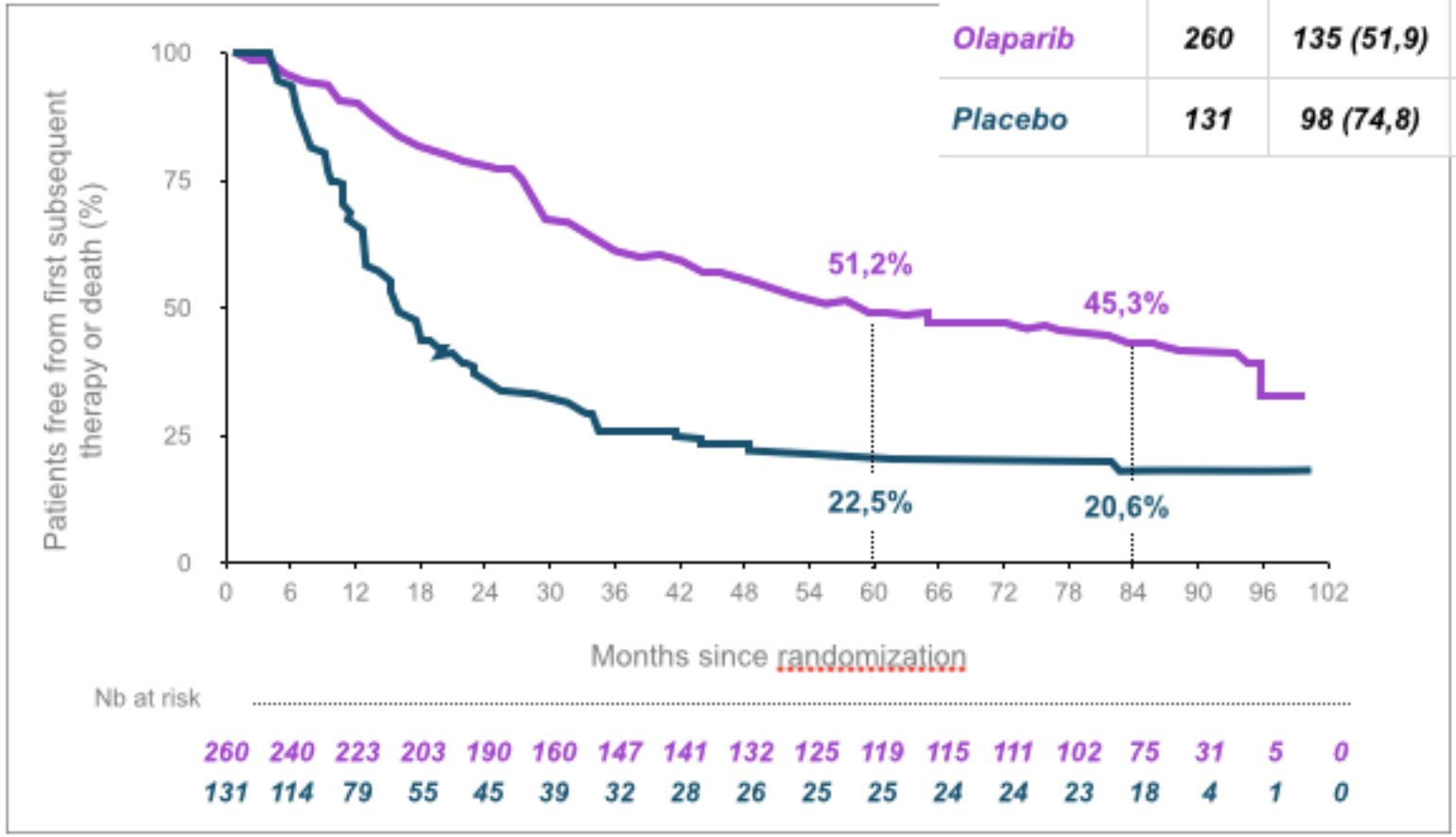
*p<0.0001 nécessaire pour être statistiquement significatif



44.3% des patientes du groupe placebo ont reçu un inhibiteur de PARP ultérieurement contre, 14.6% des patientes du groupe Olaparib

Données de TFST

	N	Evénements N (%)	Median TFST (months)	HR (95% CI)	p-value
Olaparib	*260*	*135 (51,9)*	*64,0*	*0,37 (0,28-0,48)*	*0.0004**
Placebo	*131*	*98 (74,8)*	*15,1*		



TFST susbtanciellement retardée par l'olaparib en maintenance

Pas de nouveau signal de toxicité à 7 ans

	Analyse primaire SSP (DCO 17 Mai 2018)		Analyse descriptive de la SG à 7 ans (DCO 7 Mars 2022)	
	Olaparib (N=260)	*Placebo (N=130)*	*Olaparib (N=260)*	*Placebo (N=130)*
Durée médiane de traitement (intervalles), mois	*24,6 (0-52,0)*	*13,9 (0,2-45,5)*	*24,6 (0,0-97,5)*	*13,9 (0,2-60,9)*
EI, n (%)	*256 (98,5)*	*120 (92,3)*	*256 (98,5)*	*120 (92,3)*
EI reliés au traitement (TEAE) Grade ≥3, n (%)	*102 (39,2)*	*24 (18,5)*	*103 (98,5)*	*26 (20,0)*
EI sérieux, n (%)	*54 (20,8)*	*16 (12,3)*	*55 (21,2)*	*18 (13,8)*
TEAE avec interruption traitement, n (%)	*135 (51,9)*	*22 (16,9)*	*137 (52,7)*	*22 (16,9)*
TEAE entrainant une réduction de dose, n (%)	*74 (28,5)*	*4 (3,1)*	*75 (28,8)*	*4 (3,1)*
TEAE entrainant un arrêt du traitement, n (%)	*30 (11,5)*	*3 (2,3)*	*31 (11,9)*	*4 (3,1)*
EI d'interet particulier, n (%)				
*MDS/AML**	*3 (1,2)*	*0*	*4 (1,5)*	*1 (0,8)*
*Second cancers**	*5 (1,9)*	*3 (2,3)*	*14 (5,4)*	*8 (6,2)*
Atteinte pulmonaire	*5 (1,9)*	*0*	*5 (1,9)*	*0*

*Proactively followed up until death due to any cause

PAOLA-1 : Données de SG de PAOLO-1

I. Ray Coquard , et al., ESMO® 2022, Abs #LBA29

Patientes

Cancers de l'ovaire, des trompes ou peritoneal primitive en 1ère ligne, stade FIGO III-IV, séreux ou endométrioide de haut grade [1]

1ère ligne de traitement

- Chirurgie d'emblée ou intervallaire
- Chimiothérapie par platine-taxane plus ≥2 cycles de bevacizumab[2,3]

≤9 semaines

NED/CR/PR

R 2:1

Traitement de maintenance

Olaparib cps 300 mg x 2/j 2 ans + bevacizumab[4]

Stratified by:

- Mutation BRCAm tumorale
- Réponse en 1ère ligne[5]

Placebo x 2 ans + bevacizumab[4]

Objectif primaire :
ISSP évaluée par les investigateurs (RECIST v1.1)

Objectifs secondaires :

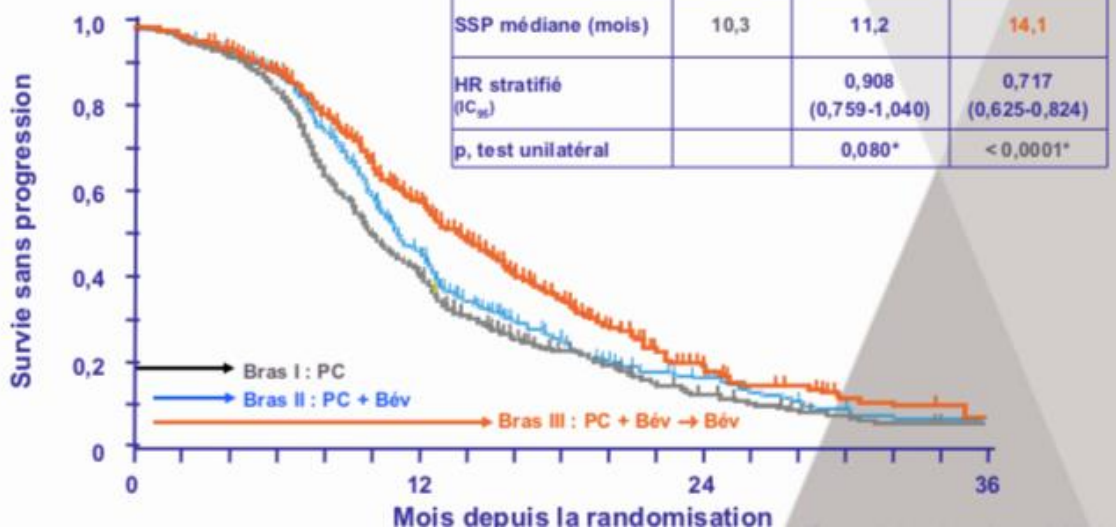
- SSP2
- SG (analyse planifiée 3 ans après l'analyse principale de la SSP ou à 60% de maturité des données)

[1] Patients with other epithelial non-mucinous ovarian cancer were eligible if they had a gBRCAm; [2] Patients must have received ≥4 and ≤9 cycles of platinum-based chemotherapy; [3] Patients must have received ≥3 cycles of bevacizumab with the last 3 cycles of chemotherapy, apart from patients undergoing interval surgery who were permitted ton receive only 2 cycles of bevacizumab with the last 3 cycles of chemotherapy; [4] Bevacizumab 15mg/kg every 3 weeks for a total of 15 months, including when administered with chemotherapy; [5] According to timing of surgery and NED/CR/PR, bid, twice daily; CR, complete response; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; gBRCAm, germine BRCA mutation; NED, no evidence of disease; PBC, platinum-based chemotherapy; PFS2, time from randomization to second progression or death; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Avastin en maintenance de 1ère ligne pour les patientes à haut risque

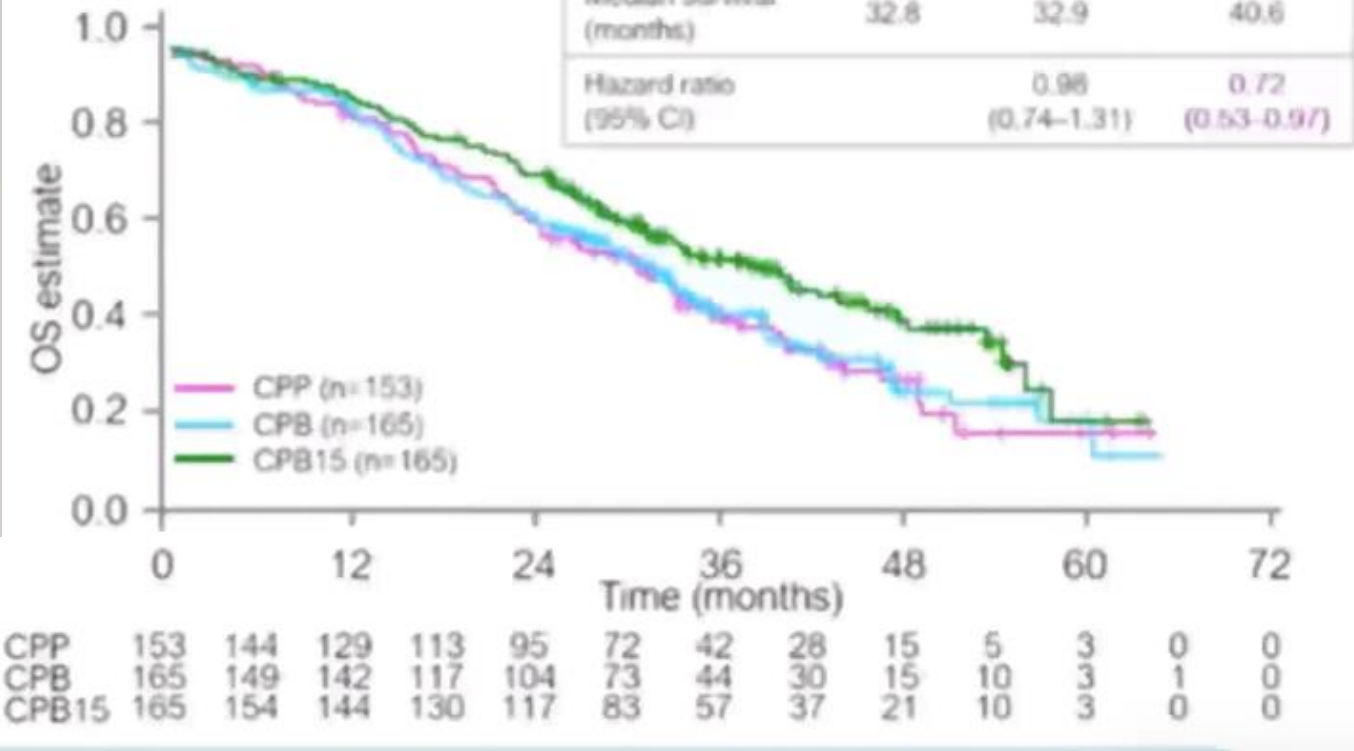
Survie sans progression (GOG 218)

	Bras I (n = 625)	Bras II (n = 625)	Bras III (n = 623)
Événements, n (%)	423 (67,7)	418 (66,9)	360 (57,8)
SSP médiane (mois)	10,3	11,2	14,1
HR stratifié (IC_{95})		0,908 (0,759-1,040)	0,717 (0,625-0,824)
p, test unilatéral		0,080*	<0,0001*

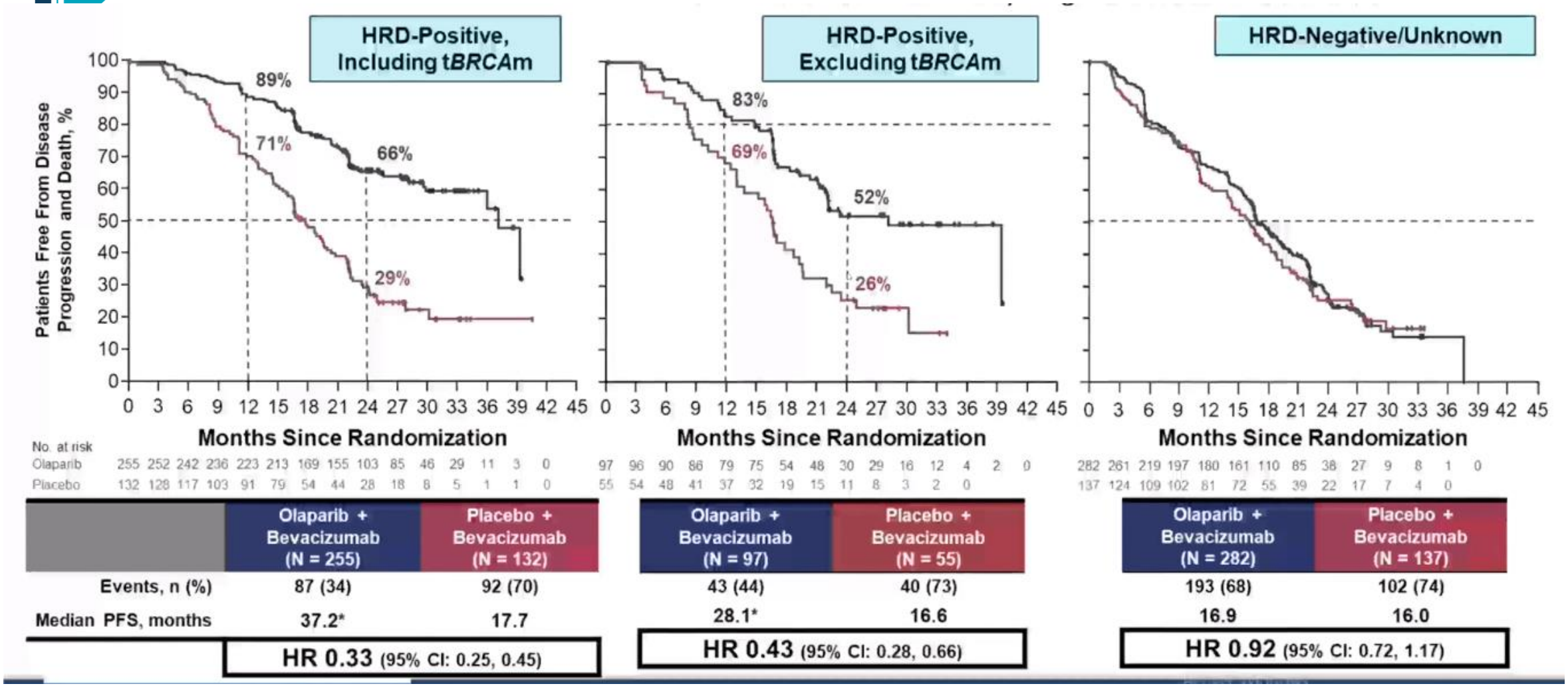


GOG-0218: OS in patients at high risk for progression²

	CPP	CPB	CPB15
Deaths, n (%)	93 (61)	99 (60)	81 (49)
Median survival (months)	32.8	32.9	40.6
Hazard ratio (95% CI)		0.98 (0.74–1.31)	0.72 (0.53–0.97)



Rappel : Résultats SSP selon statut HRD



	Olaparib + Bevacizumab (N = 255)	Placebo + Bevacizumab (N = 132)
Events, n (%)	87 (34)	92 (70)
Median PFS, months	37.2*	17.7
HR 0.33 (95% CI: 0.25, 0.45)		

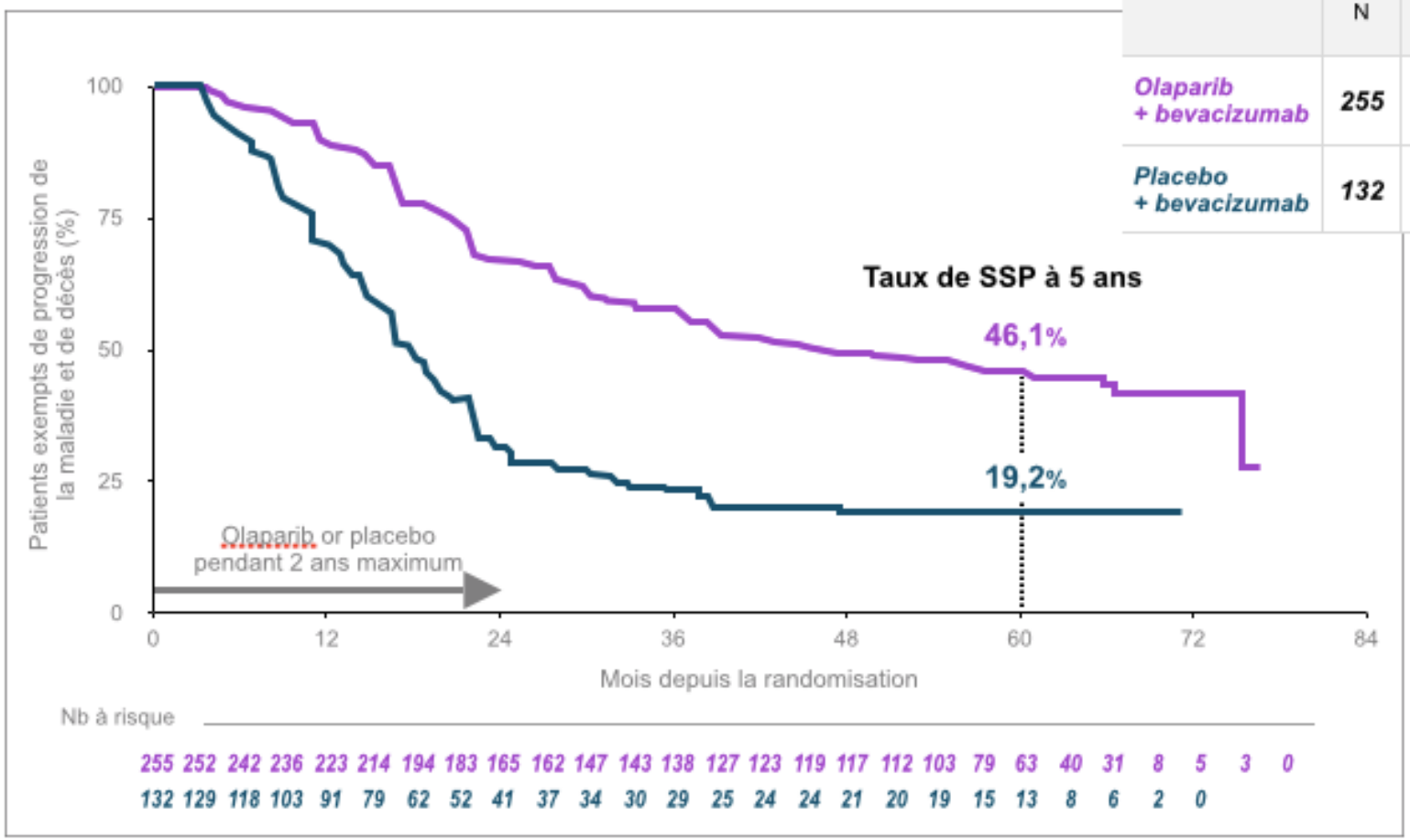
	Olaparib + Bevacizumab (N = 97)	Placebo + Bevacizumab (N = 55)
Events, n (%)	43 (44)	40 (73)
Median PFS, months	28.1*	16.6
HR 0.43 (95% CI: 0.28, 0.66)		

	Olaparib + Bevacizumab (N = 282)	Placebo + Bevacizumab (N = 137)
Events, n (%)	193 (68)	102 (74)
Median PFS, months	16.9	16.0
HR 0.92 (95% CI: 0.72, 1.17)		

Ray-Coquard I, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428

ESMO 22 : Mise à jour de la SSP dans la population HRD-positive

	N	Evénements N (%)	SSP médiane, mois	Taux de SSP à 5 ans	HR (95% CI)
Olaparib + bevacizumab	*255*	*136 (53,3)*	*46,8*	*46,1*	*0,41 (0,32-0,54)*
Placebo + bevacizumab	*132*	*104 (78,8)*	*17,6*	*19,2*	

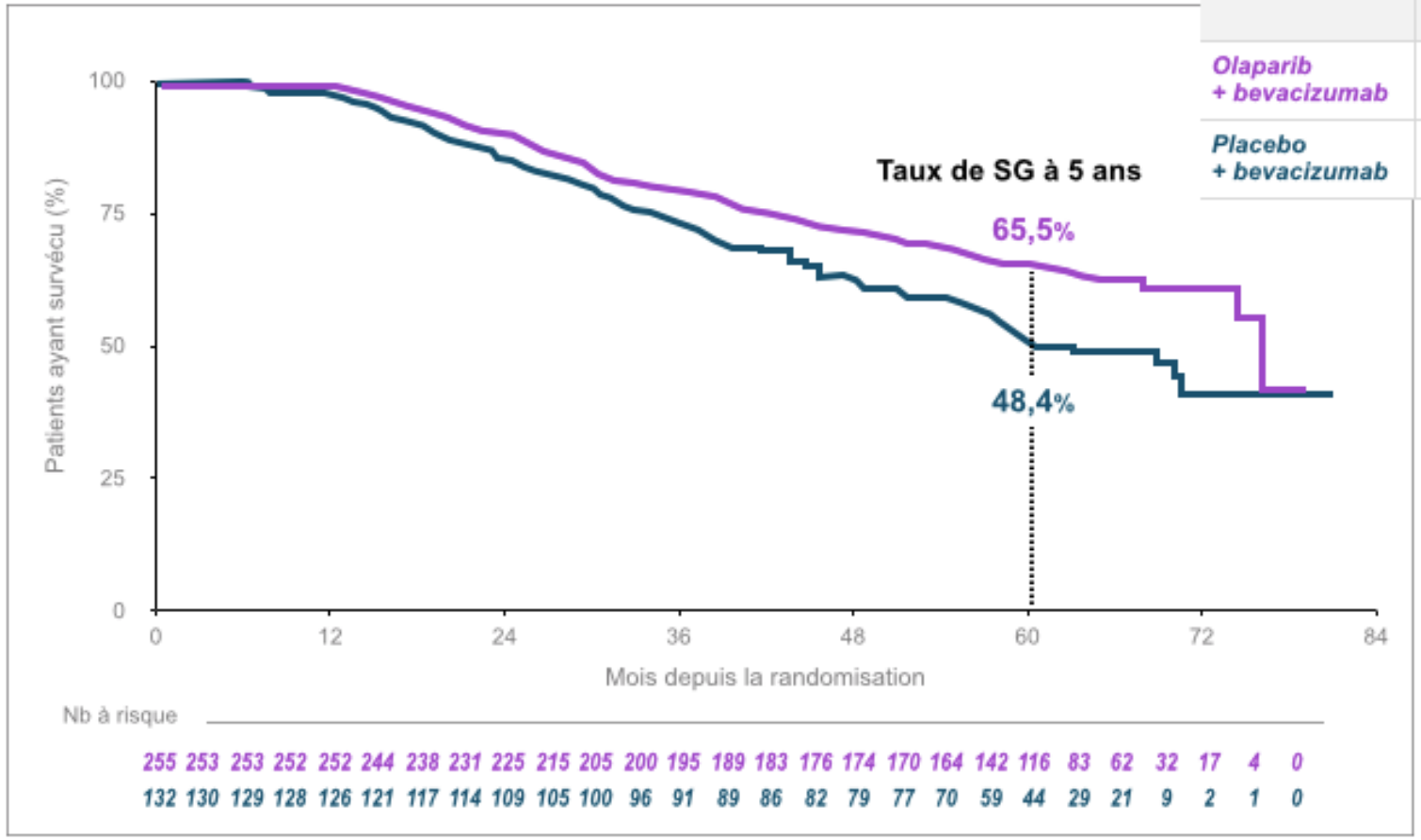


Réduction de 59% du risque de progression de la maladie ou de décès pour l'association olaparib + bevacizumab par rapport au bevacizumab seul.

*Descriptive analysis; PFS by investigator-assessment (modified RECIST v1.1)

I. Ray-Coquard, et al., ESMO® 2022, Abs #LBA29

Données de SG dans la population HRD-positive



	N	Evénements N (%)	Taux SG 5 ans (%)	HR (95% CI)
Olaparib + bevacizumab	*255*	*93 (36,5)*	*65,5*	*0,62 (0,45-0,85)*
Placebo + bevacizumab	*132*	*69 (52,3)*	*48,4*	

38% réduction du risque de décès pour l'olaparib + bevacizumab par rapport au bevacizumab seul

Patients recevant un inhibiteur de la PARP au cours de tout traitement ultérieur.

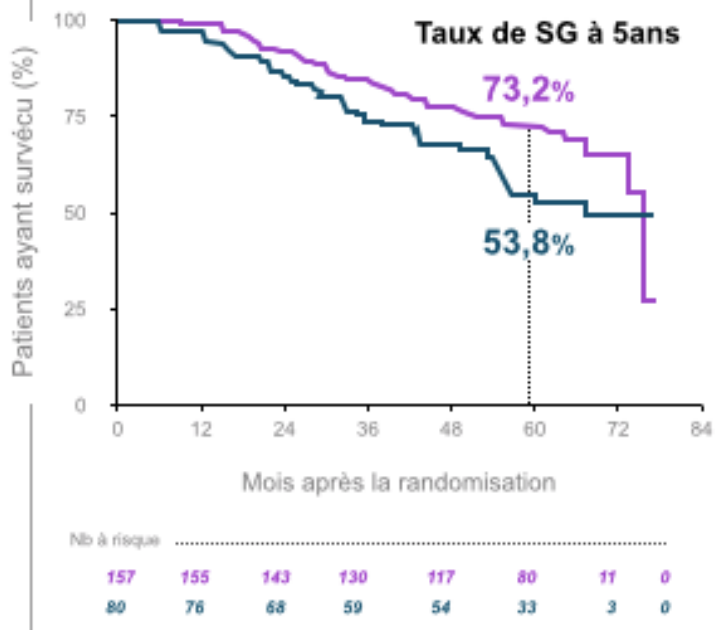
- Olaparib + bevacizumab : **17,3% (44/255)**
- Placebo + bevacizumab : **50,8% (67/132)**

*Median unstable; <50% data maturity.
HRD positive defined as a tBRCAm and/or genomic instability score and/or genomic instability score of ≥42 on the Myriad myChoice HRD Plud assay

Analyse de la SG par sous-groupe selon le statut BRCAm et HRD

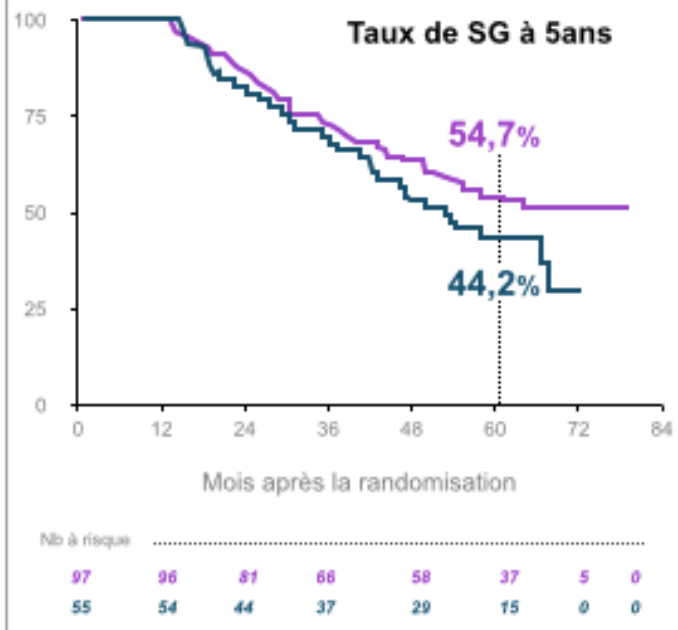
BRCAm[1]

	N	Evénements N (%)	SG médiane, mois	Tx SG à 5 ans (%)	PARPi comme traitement ultérieur, n (%)	HR (95% CI)
Olaparib + bevacizumab	157	48 (30,6)	75,2 (unstable)[2]	73,2	38 (24,2)	0,60 (0,39-0,93)
Placebo + bevacizumab	80	37 (46,3)	66,9	53,8	44 (55,0)	



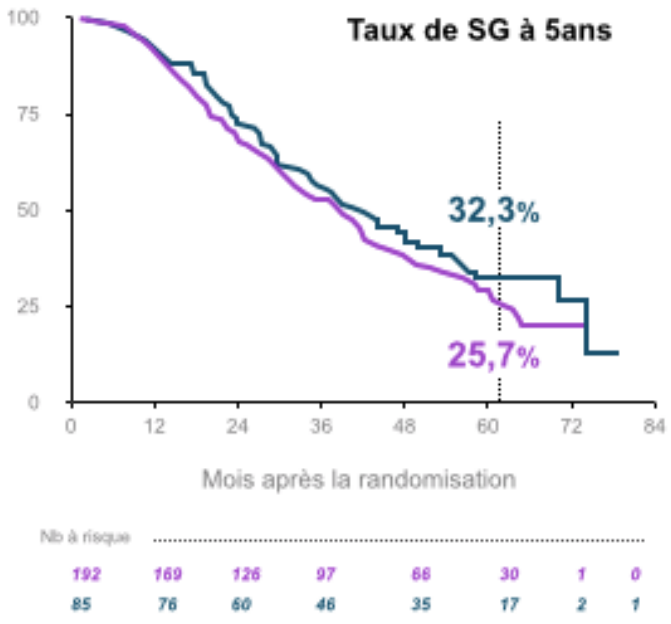
HRD positif[3] en excluant BRCAm

N	Evénements N (%)	SG médiane, mois	Tx SG à 5 ans (%)	PARPi comme traitement ultérieur, n (%)	HR (95% CI)
97	44 (45,4)	NR	54,7	9 (9,3)	0,71 (0,45-1,13)
55	32 (58,2)	52,0	44,2	23 (41,8)	



HRD négatif[2]

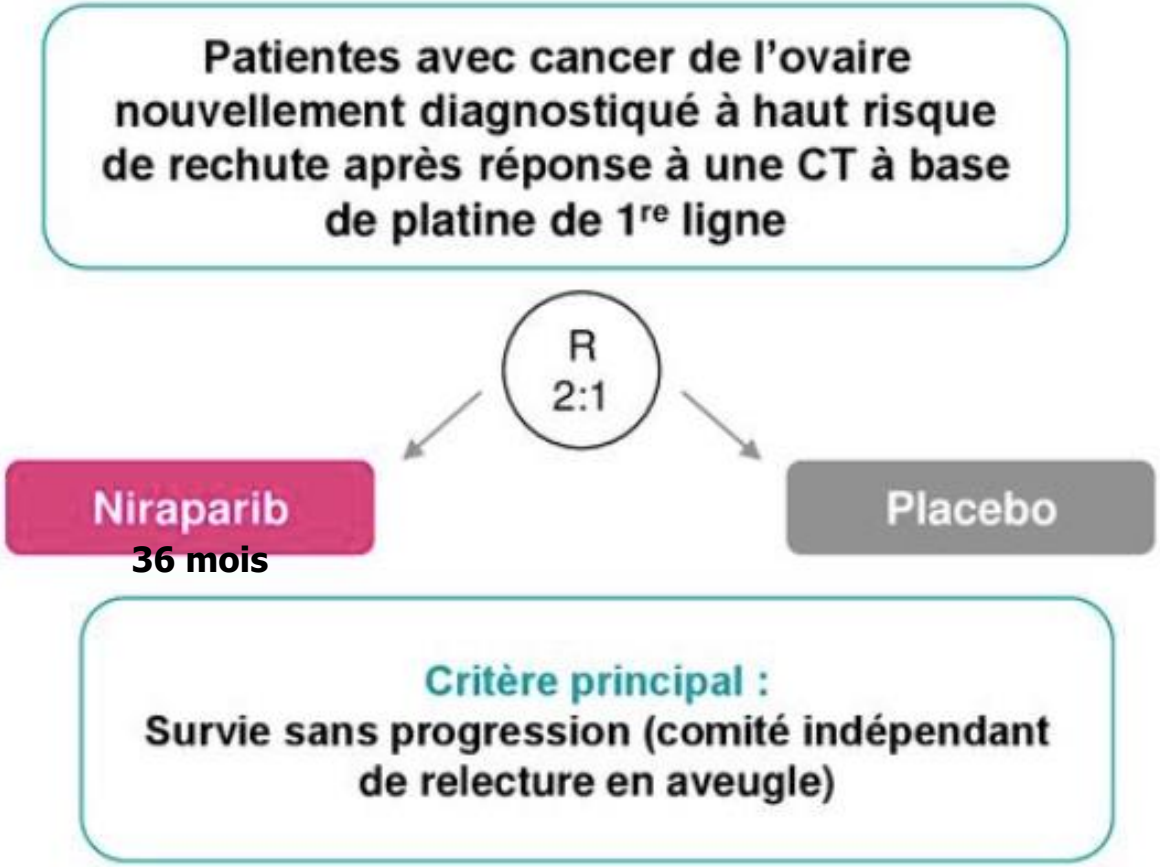
N	Evénements N (%)	SG médiane, mois	Tx SG à 5 ans (%)	PARPi comme traitement ultérieur, n (%)	HR (95% CI)
192	140 (72,9)	36,8	25,7	46 (24,0)	1,19 (0,88-1,63)
85	58 (68,2)	40,4	32,3	34 (40,0)	



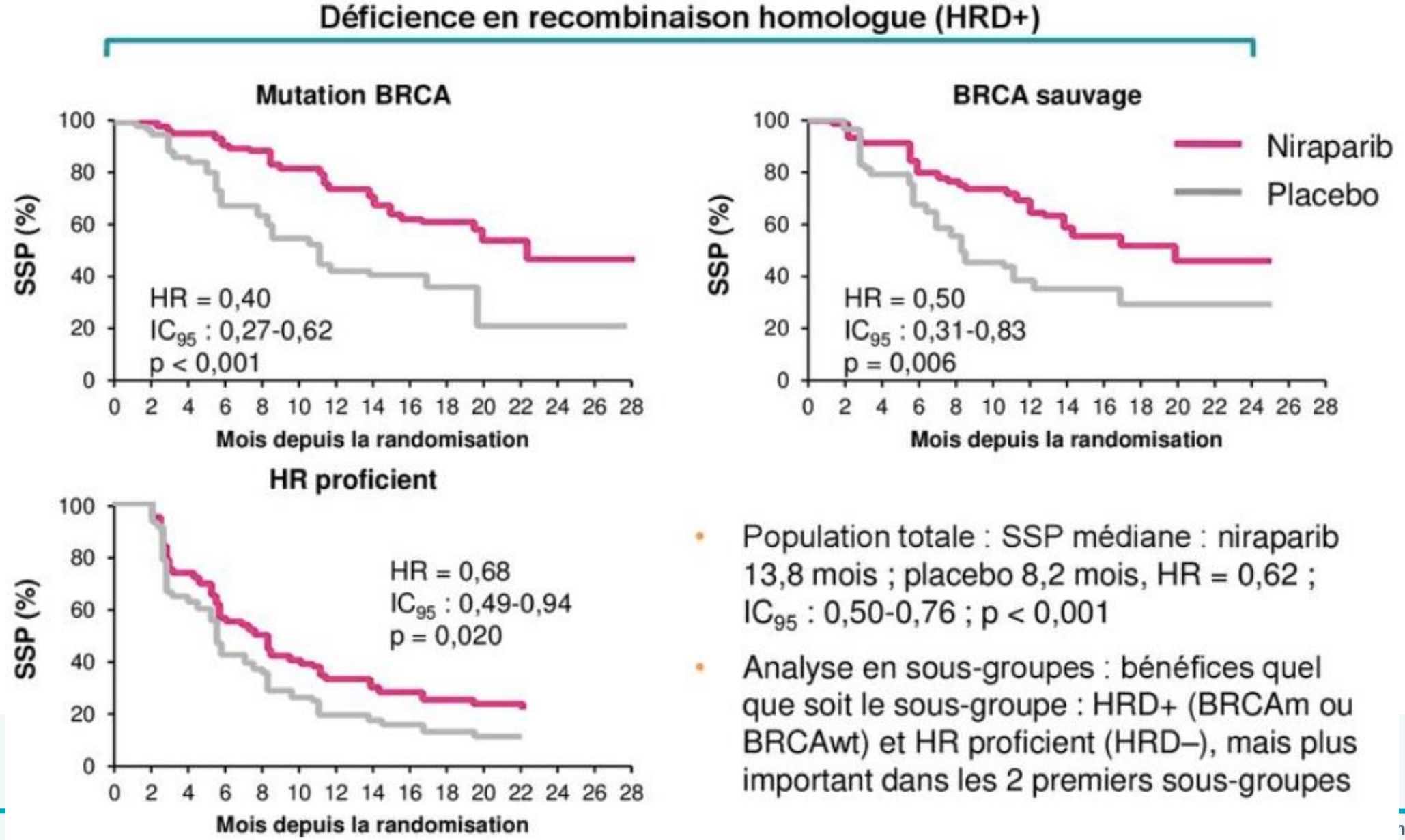
[1] By central labs; [2] Unstable median; <50% data maturity; [3] By Myriad myChoice HRD Plus. NR, not reported.

Etude PRIMA : Niraparib

- Stade III avec maladie résiduelle après chirurgie initiale ou inopérable ou stade IV en RC ou RP après CT à base de platine.
- Patientes stratifiées selon le statut de recombinaison homologue évalué par le test MYRIAD myChoice (mutation BRCA ou score ≥ 42)



Résultats SSP

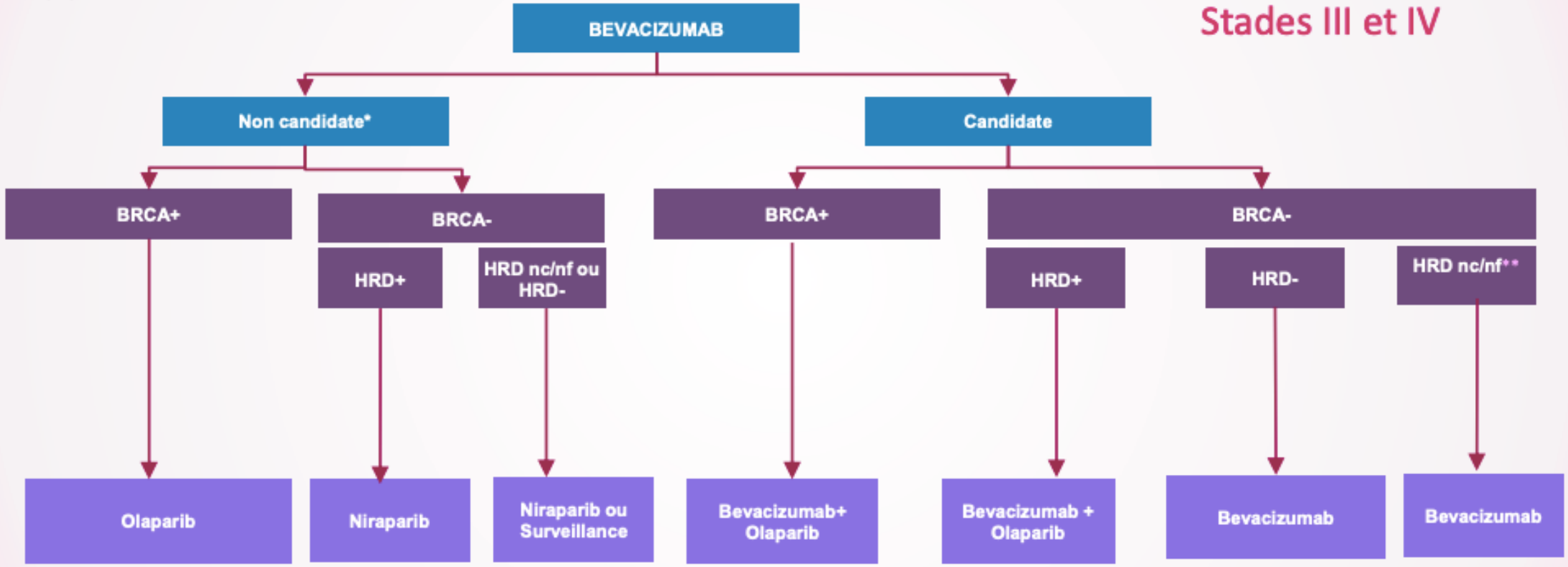


- Population totale : SSP médiane : niraparib 13,8 mois ; placebo 8,2 mois, HR = 0,62 ; IC_{95} : 0,50-0,76 ; p < 0,001
- Analyse en sous-groupes : bénéfices quel que soit le sous-groupe : HRD+ (BRCAm ou BRCAwt) et HR proficient (HRD–), mais plus important dans les 2 premiers sous-groupes

Recommandations St paul de Vence 2021

Nice St Paul de Vence
RPC 2021

Cancer ovaire – haut grade – Stades III et IV



*Non candidate: contre-indication ou option du bévacizumab non retenue par le médecin

HRD + : Test HRD positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue)
HRD- : Test HRD négatif (le test n'a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue)
HRDnf : test non fait (à faire)
HRDnc : test non contributif (à refaire)

Recommandations ESMO

Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines

Recommendations

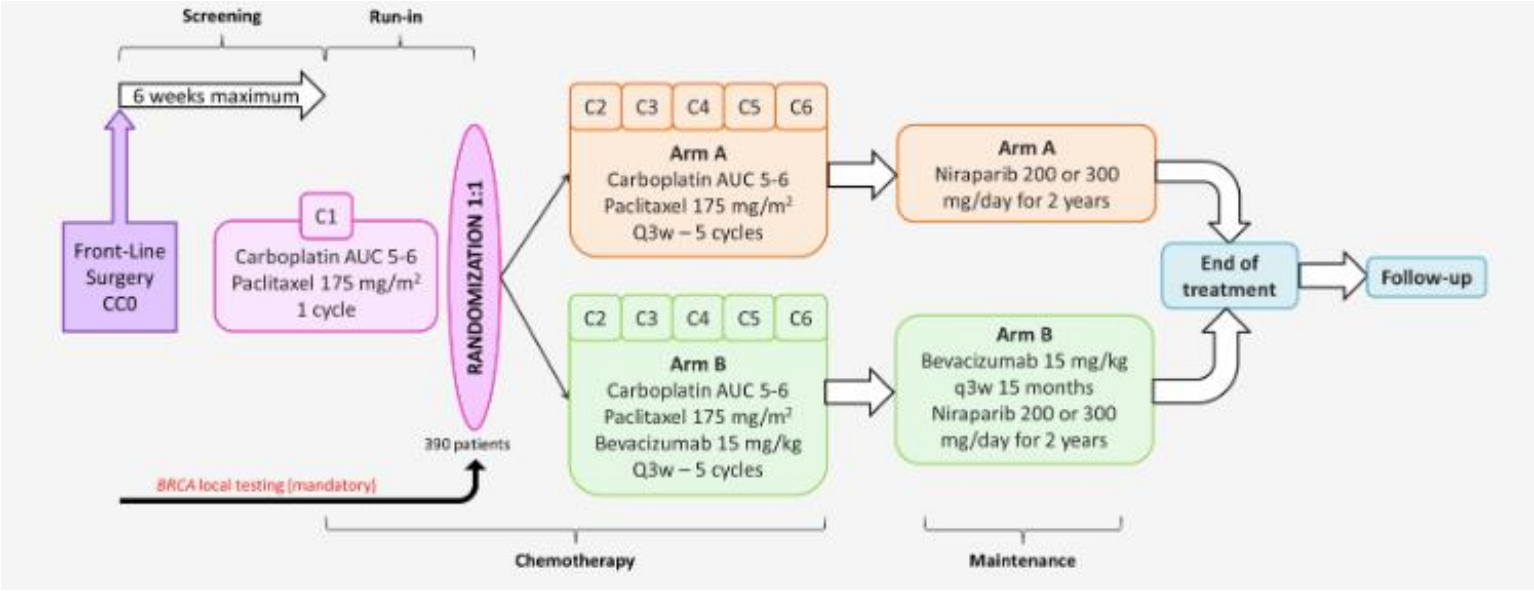
- All patients with high-grade ovarian cancer should be tested for *BRCA1* and *BRCA2* mutation (germline/somatic) at diagnosis. [I, A].
- Patients with a *BRCA* mutation and a partial or complete response to front-line platinum-based ChT should receive maintenance treatment with a PARP inhibitor: 2 years for olaparib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] and 3 years for niraparib [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] (Table 3). The combination of olaparib and bevacizumab should be used when bevacizumab is added to front-line ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3], though it is not clear that this provides superior results to the use of olaparib alone.
- Testing for genomic instability (HRD) is recommended. It identifies a subgroup of women who are *BRCA* wild type but derive greater benefit from a PARP inhibitor [I, A]. Patients with a positive HRD test and a partial or complete response to front-line platinum-based ChT, with or without bevacizumab, should receive maintenance treatment with a PARP inhibitor, either olaparib—bevacizumab (if started with ChT) or niraparib monotherapy [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].
- Niraparib monotherapy is licensed for all patients with stage III-IV ovarian cancer who have responded to ChT. Long-term outcome data are not available; a decision about using the drug as first line or at recurrence in the HRD-negative population, or in the absence of knowledge about HRD status, needs to be made on a case-by-case basis [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].

La maintenance après chimiothérapie de 1ère ligne

- **OUI**

- **Un I-PARP doit être proposée si BRCA mutée ou HRD positive**

- **Place du bevacizumab?**
  - **patientes à haut risque ?**
  - **chimiosensibilité ?**
  - **Kelim ?**
  - **selon la mutation BRCA ?**
  - **…**
  - **étude Nirvana en cours**



Et à la rechute ?
Place des associations ?

=> Immunothérapie ?

Essai ATALANTE : immuno + beva chez les platines sensibles

J.E. Kurtz, et al., ESMO® 2022, Abs #LBA30

- Cancer de l'ovaire épithélial non mucineux en rechute
- Intervalle sans platine >6 mois
- 1 ou 2 chimiothérapie préalables
- ECOG PS ≤1

Facteurs de stratification

- PD-L1 ≥1% sur les cellules immunitaire vs <1% vs inconnu (Ventana clone SP142)
- Chimiothérapie: Cb-PLD ou gemcitabine ou paclitaxel
- Intervalle sans platine : 6-12 vs > 12 mois

Biopsie

R 2:1

N=614

Chimiothérapie à base de carboplatine

Jusqu'à 24 mois

Bevacizumab + placebo

Chimiothérapie à base de carboplatine

Jusqu'à 24 mois

Bevacizumab + atezolizumab

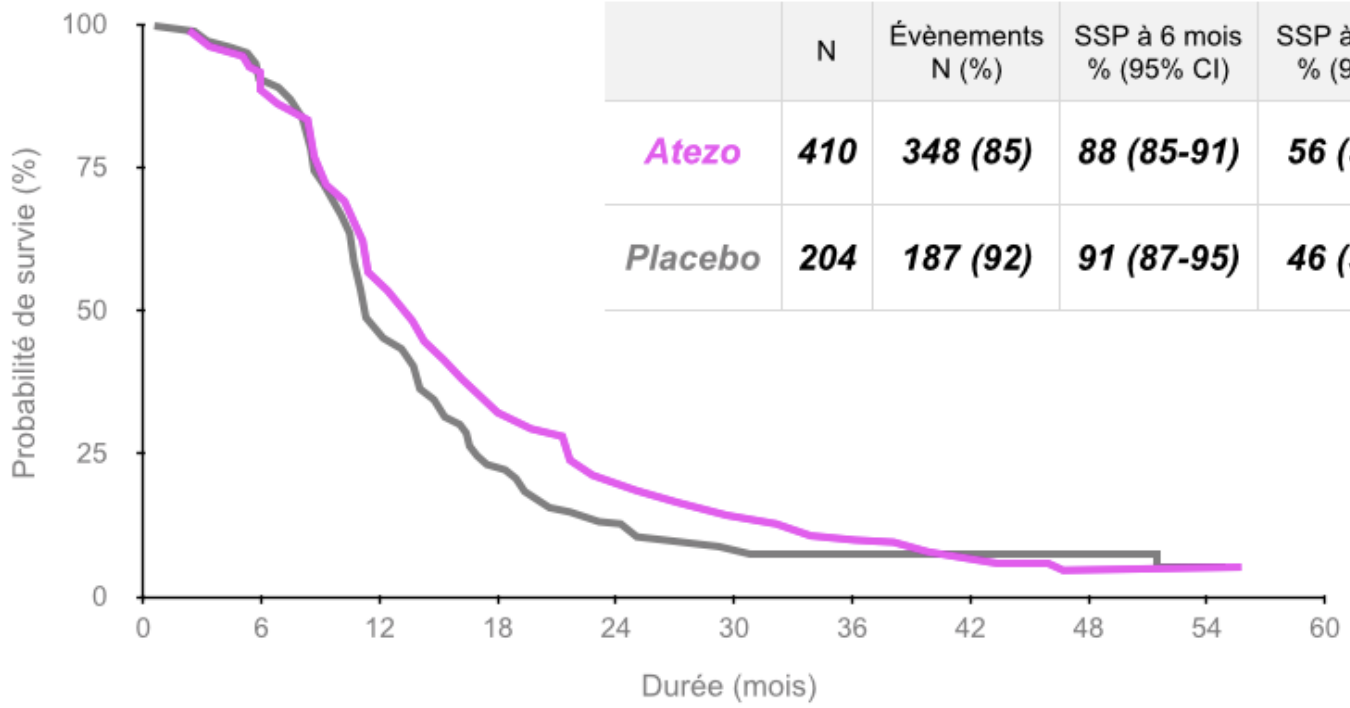
Co-critère principal

Survie sans progression (SSP1) selon les investigateurs dans la population en ITT et dans la population PD-L1-positif

Critères secondaires

TSST, TFST, SG, Toxicité (NCI CTCAE V 4,03) et HrQol (EORTC QLQ-C30, QOLQ OV-28, EQ5D-5L)

Résultats SSP (OP)



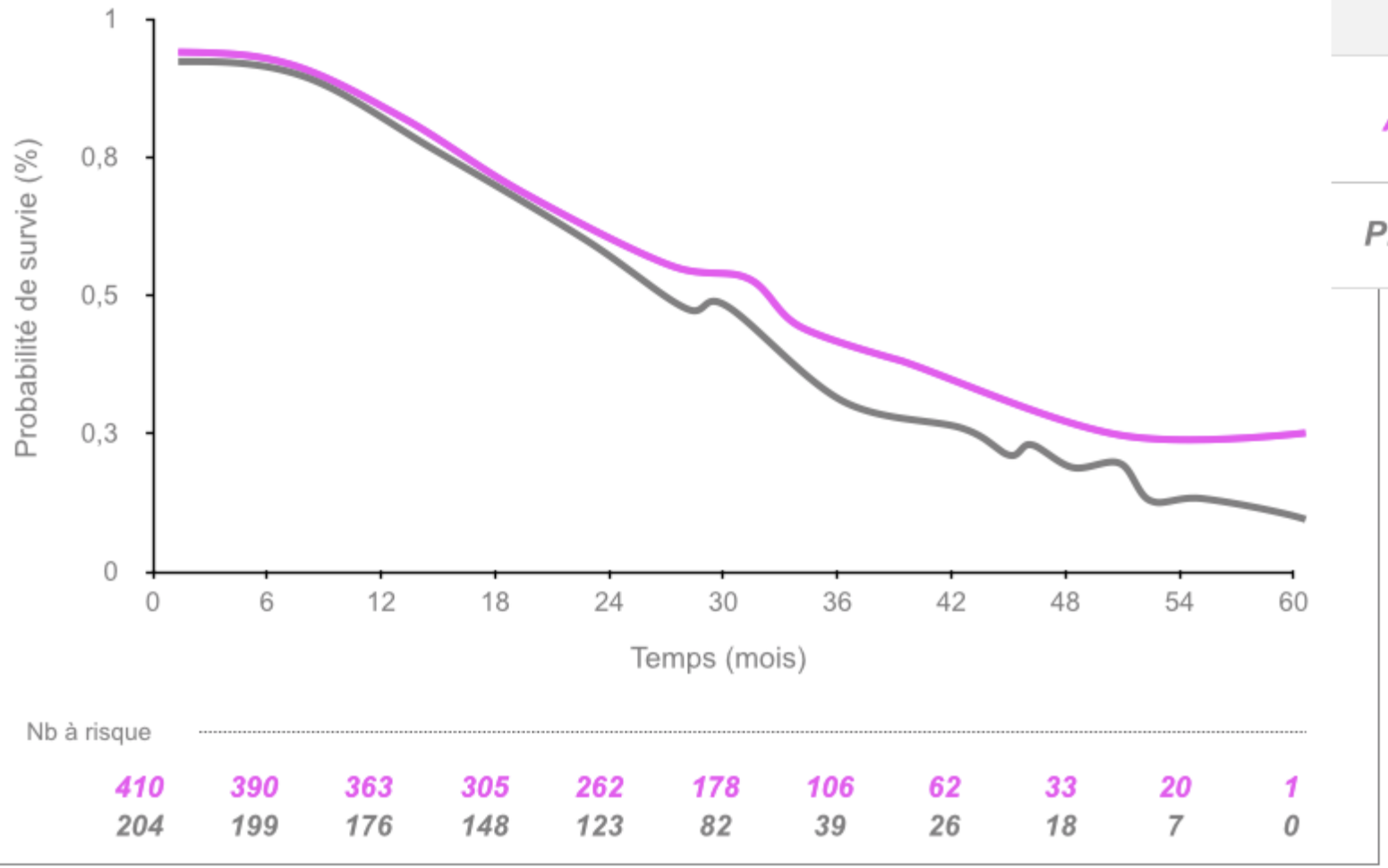
	N	Évènements N (%)	SSP à 6 mois % (95% CI)	SSP à 12 mois % (95% CI)	SSP à 18 mois % (95% CI)	Médiane SSP (95% CI)	HR (95% CI)	*valeur-p*
Atezo	***410***	***348 (85)***	***88 (85-91)***	***56 (51-61)***	***32 (28-37)***	***13,5 mois (12,2-14,2)***	***0,83 (0,69-0,99)***	***0,041***
Placebo	***204***	***187 (92)***	***91 (87-95)***	***46 (39-53)***	***23 (18-30)***	***11,3 mois (11,0-13,5)***		

Suivi médian : 36,6 mois

SSP dans la population en intention de traiter. L'essai ATALANTE n'atteint pas son objectif principal

Résultats similaires pour les PDL-1+

Survie globale (ITT)



	N	Evénements N (%)	Médiane SG (95% CI)
Atezo	***410***	***207 (51)***	***35,5 mois*** *(32,4-41,3)*
Placebo	***204***	***126 (62)***	***30,6 mois*** *(27,9-33,6)*

Hazard ratio=0,81 (0,65-1,01)

Données de survie globale encore immature (333 evenements/ 491 attendus):
un suivi plus long est requis

Tendance en faveur du bras atezolizumab

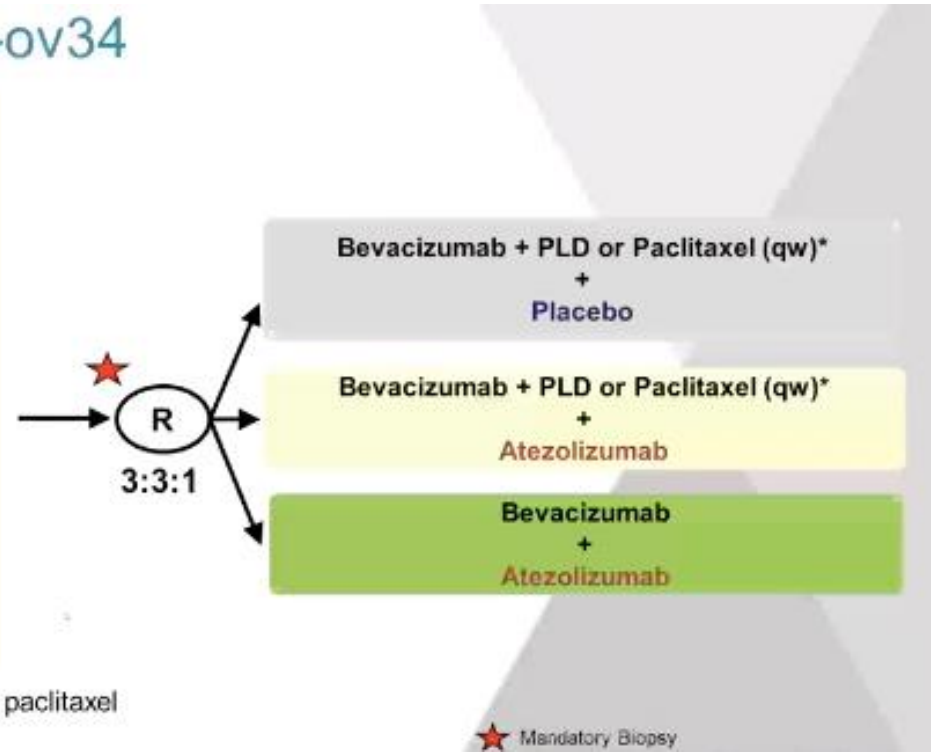
Rechute Platine Resistante

- Essai Javelin 200, phase III : Caelyx vs avelumab vs caelyx + avelumab
Résultats négatifs

- Combinaison :
essai en cours

AGO-OVAR 2.29 ENGOT-ov34

- Epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer
- **1ère ou 2ème rechute: TFI p < 6 mois**
- **OU 3ème rechute**
- **Bevacizumab antérieur autorisé**
- Bev et atezolizumab specific exclusion criteria
- Tissu archivé **et** biopsie récente obligatoire
- PS 0/1, life expectancy 3 months +



* In arm 1 and 2 cohorts caping: 50% PLD and 50% paclitaxel

PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PS: performance status

Essai Mediola : association I-PARP + immuno +/- beva

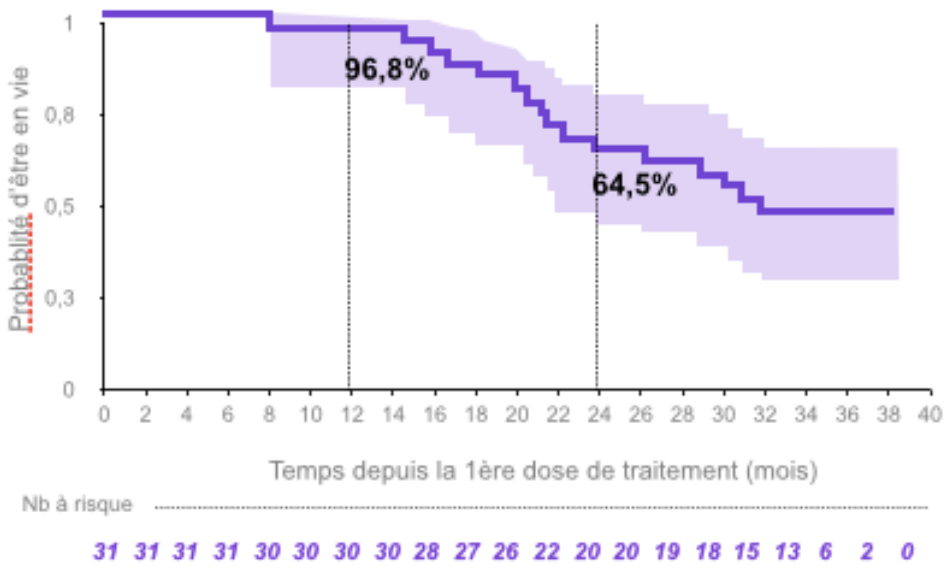
S. Banerjee, et al., ESMO® 2022, Abs #529MO

Données sur les patientes en rechute platine-sensible non BRCA mutées
SG médiane

- **Ola 300 x 2 + durva 1.5 g q4w + beva 10 mg/kg/2w**
  n=31
  OR: 87,1%

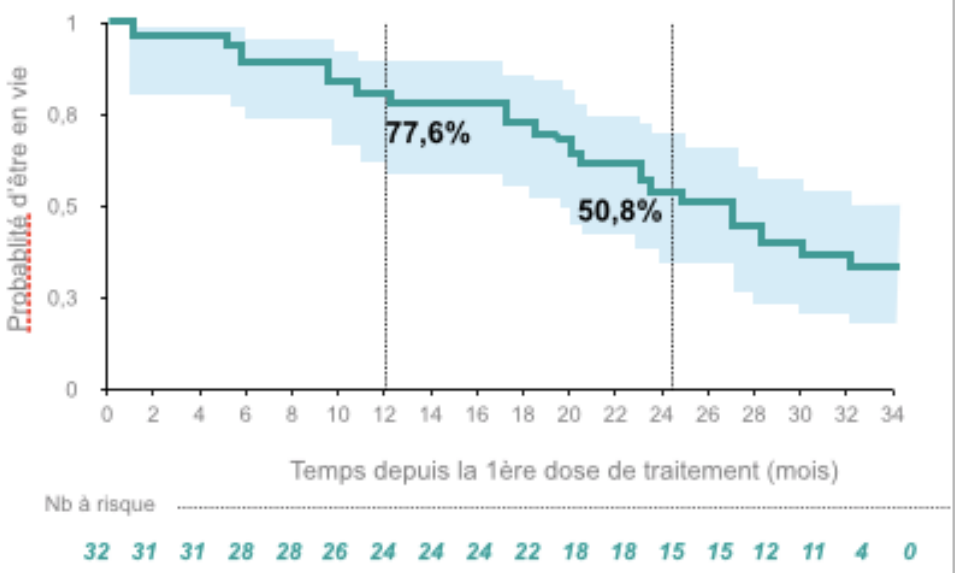
- **Ola 300 x 2 + durva 1.5 g q4w** n = 32
  OR: 34.4%

Olaparib plus durvalumab et bevacizumab



Médiane de suivi pour la SG (mois)	Évènements N	SG médiane (95% CI) (mois)	DCR à 56 semaines (90% CI) %
31,9	17	31,9 (22,1-NC)	38,7 (24,1-55-0)

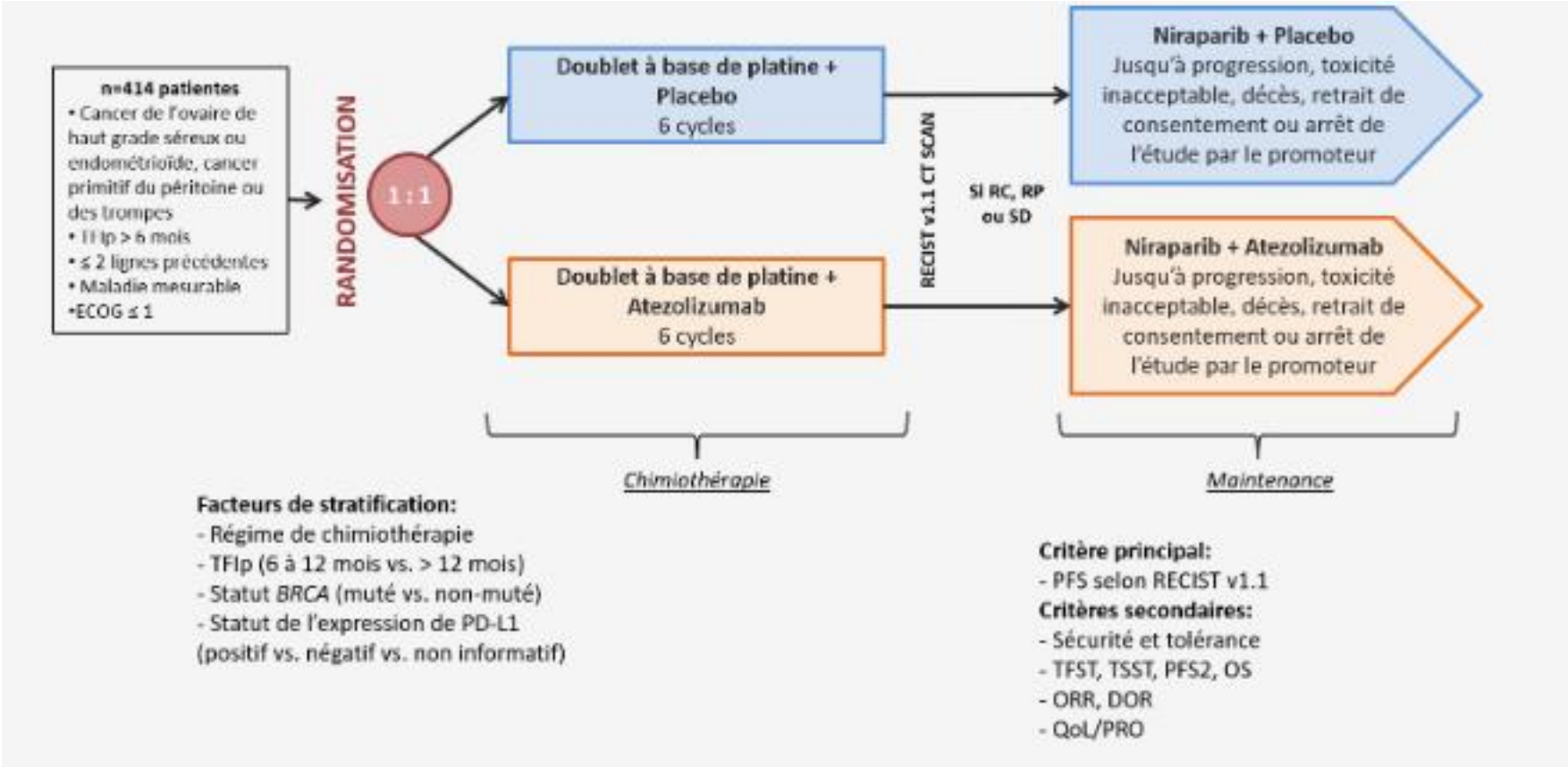
Olaparib plus durvalumab



Médiane de suivi pour la SG (mois)	Évènements N	SG médiane (95% CI) (mois)	DCR à 56 semaines (90% CI)
23,2	20	26,1 (18,7-NC)	9,4 (2,6-22,5)

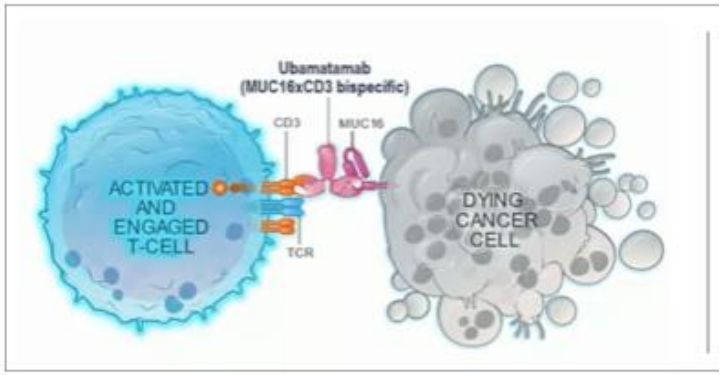
Essai Anita : en cours

Question de la maintenance par IO + I-PARP en rechute PS

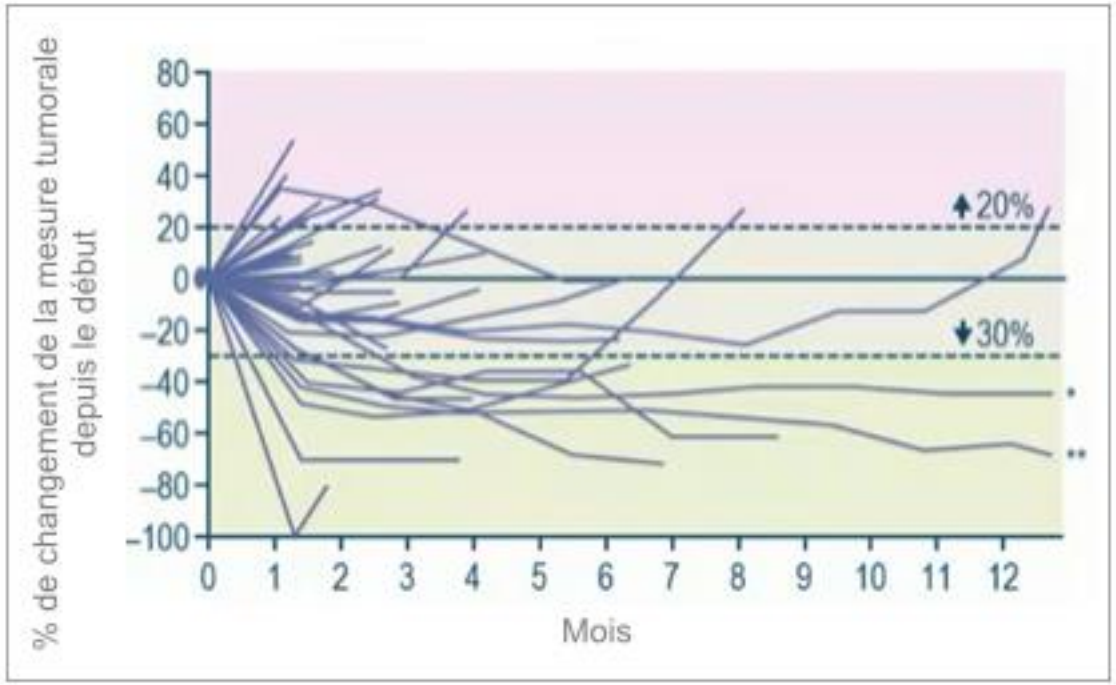


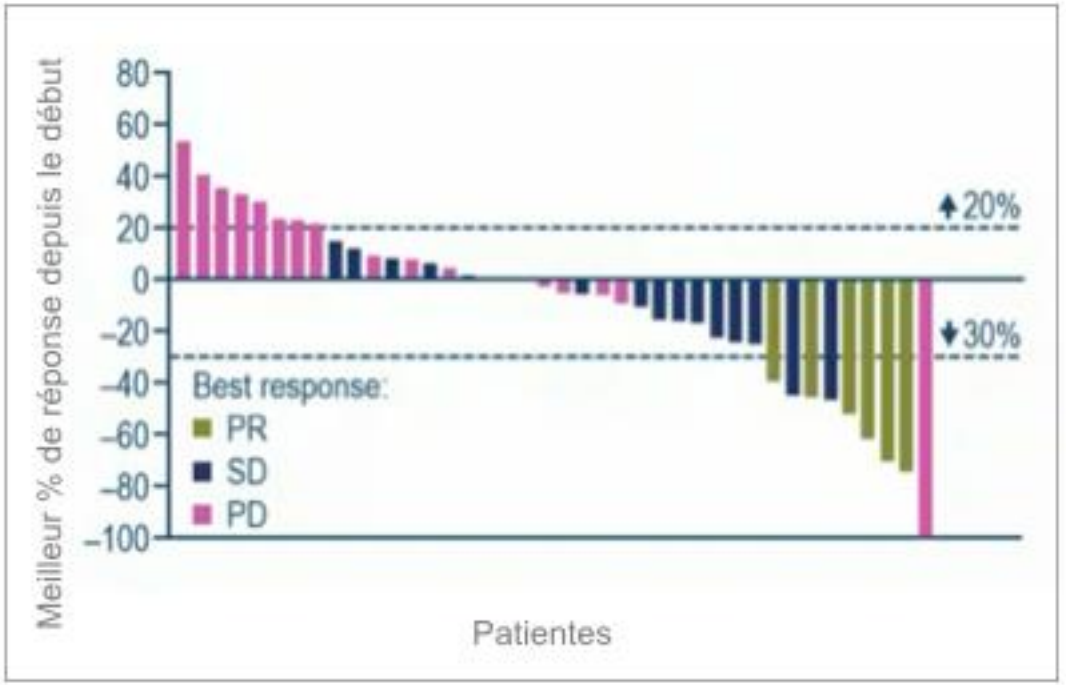
Ubamatamab : Ac bispécifique anti Muc16 et CD3

E. V. Nieuwenhuysen, et al., ESMO® 2022, Abs #523MO



- Durée médiane de réponse de 12 mois
- tx de rép de 14%, 30% quand MUC ++





Quid des ADC : études en cours

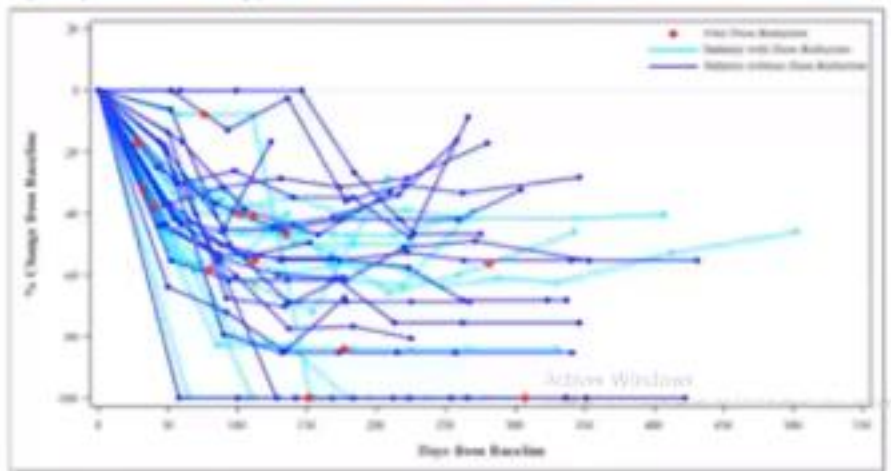
Drug	Target Antigen/Antibody	Cytotoxic Payload	Mechanism of Action	DAR
Mirvetuximab soravtansine	Folate receptor α/ Humanized IgG1	Soravtansine (Maytansinoid DM4)	Microtubule inhibitor	3-4
Tisotumab vedotin	Tissue factor/ Fully human monoclonal antibody	MMAE	Microtubule inhibitor	4
MORAb-202	Folate receptor α/ farletuzumab Humanized anti-human FRα	Eribulin mesylate	Microtubule inhibitor	4
Upifitamab risodotin; XMT-1536	NaPi2b/ Humanized monoclonal antibody	Proprietary auristatin derivative (auristatin F-HPA)	Microtubule inhibitor	~10-12
Luveltamab Tazevibulin (STRO-002)	Folate receptor α	Tubulin-targeting 3-aminophenyl hemiasterlin payload, SC209	Tubulin inhibitor	4
Anetumab ravtansine	Mesothelin/ Fully human IgG1 (MF-T)	Ravtansine/DM4	Microtubule inhibitor	3.2

Soraya study: Mirvetuximab soraftansine monothérapie, ADC ciblant le Rα aux folates dans le C de l'ovaire P-résistant

- Phase II, Mirvetuximab Soravtensine (MIRV)
- N=105 pts
- Biomarker sélection: >75% FRα expression IHC 2+
- Cytotoxique: DM4 tubulin disrupting cytotoxic
- Hauts grades séreux

RR= 32%
SD= 46%

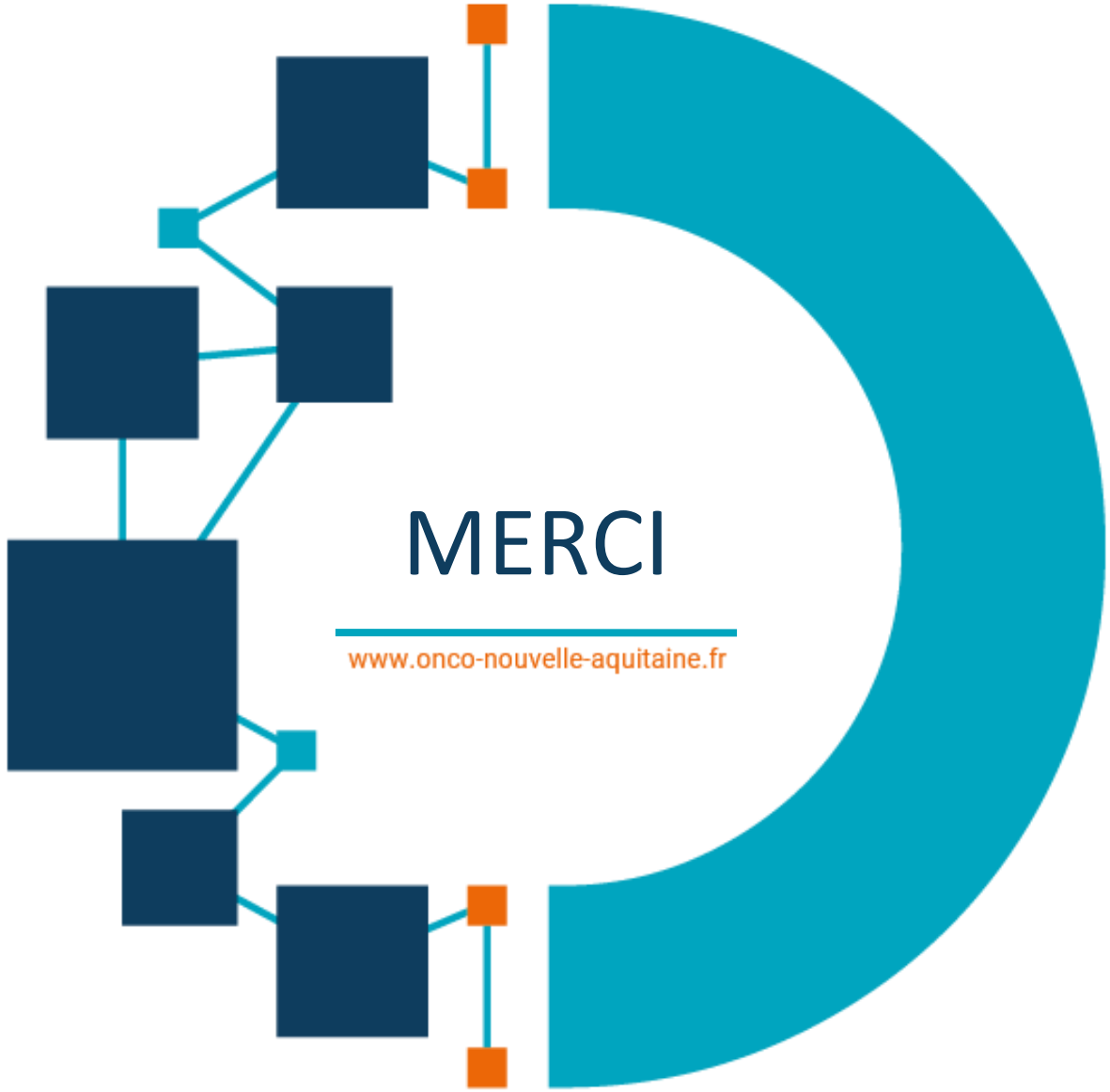
Figure 2. Spider Plot of Change From Baseline in Tumor Size[a] (Responders Only) for Patients With or Without Dose Reduction



Matulonis UA; ASCO 2022PD, A 5512

Conclusion

- **Place de l'Immunothérapie ?**
  - **pas d'indication de l'IO seule ou associée à un antiangiogénique en rechute platine sensible**
  - **étude en cours des associations IO + I-PARP**
  - **développement en cours : Ac bispécifique**
- **développement des ADC en cours**
- **Inhibiteur de WEE1**



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr