Chemoterapie a cílená léčba nádorů ovarií

MUDr. Zvaríková Mária

Setkání mladých onkologů

Medlov 4.9.2021

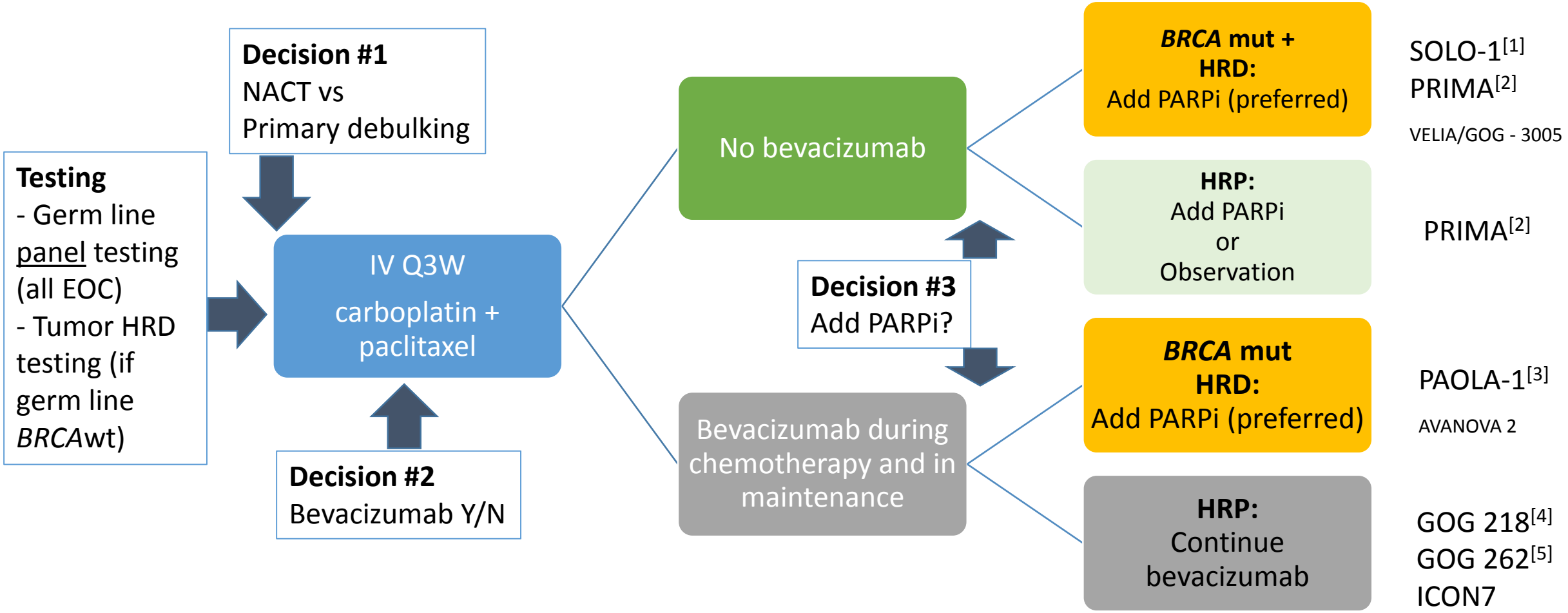
Doporučení dle Modré knihy ČOS

- **Stádium lA low grade -** dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie
- **Stádium lB a IC1, IC2, IC3 low grade - CHT volitelná (3-6 cyklů)**
- **Stádium lA, IB, high grade – indikována CHT (3-6 cyklů)**
- **Stádium IC1, IC2 a IC3 – high grade - indikována CHT (3-6 cyklů)**
- **Stádium II, III, IV bez ohledu na grade a histol. typ – indikována CHT** 6-9 cyklů

Pokročilý ovariální karcinom

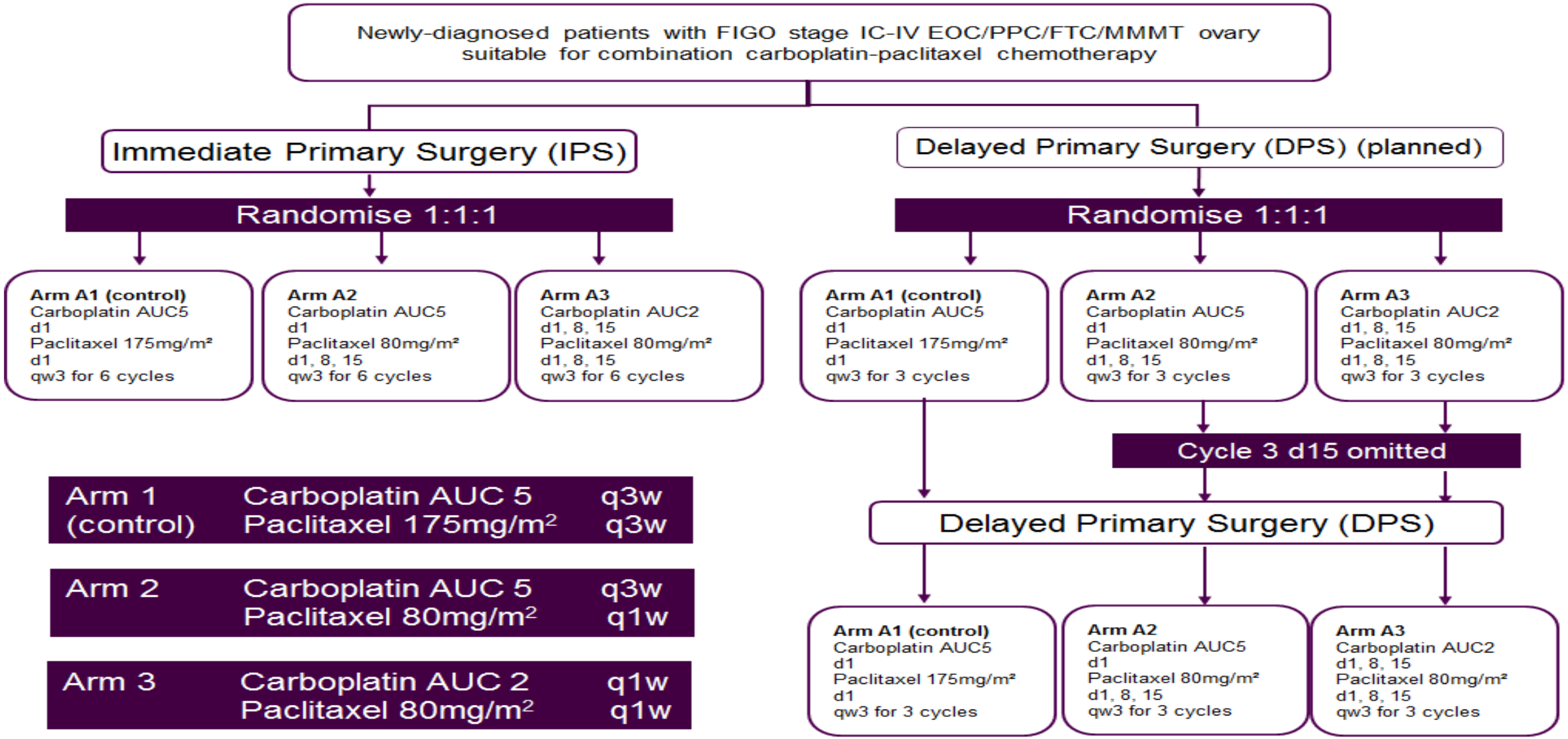
Nově diagnostikované onemocnění

Standardní systémová léčba u nově diagnostikovaných pokročilých EOC v roce 2021 ?



1. Moore. NEJM. 2018;379:2495. 2. González-Martin. NEJM. 2019;381:2391. 3. Ray-Coquard. NEJM. 2019;381:2416. 4. Burger. NEJM. 2011;365:2473. 5. Chan. NEJM. 2016;374:738.

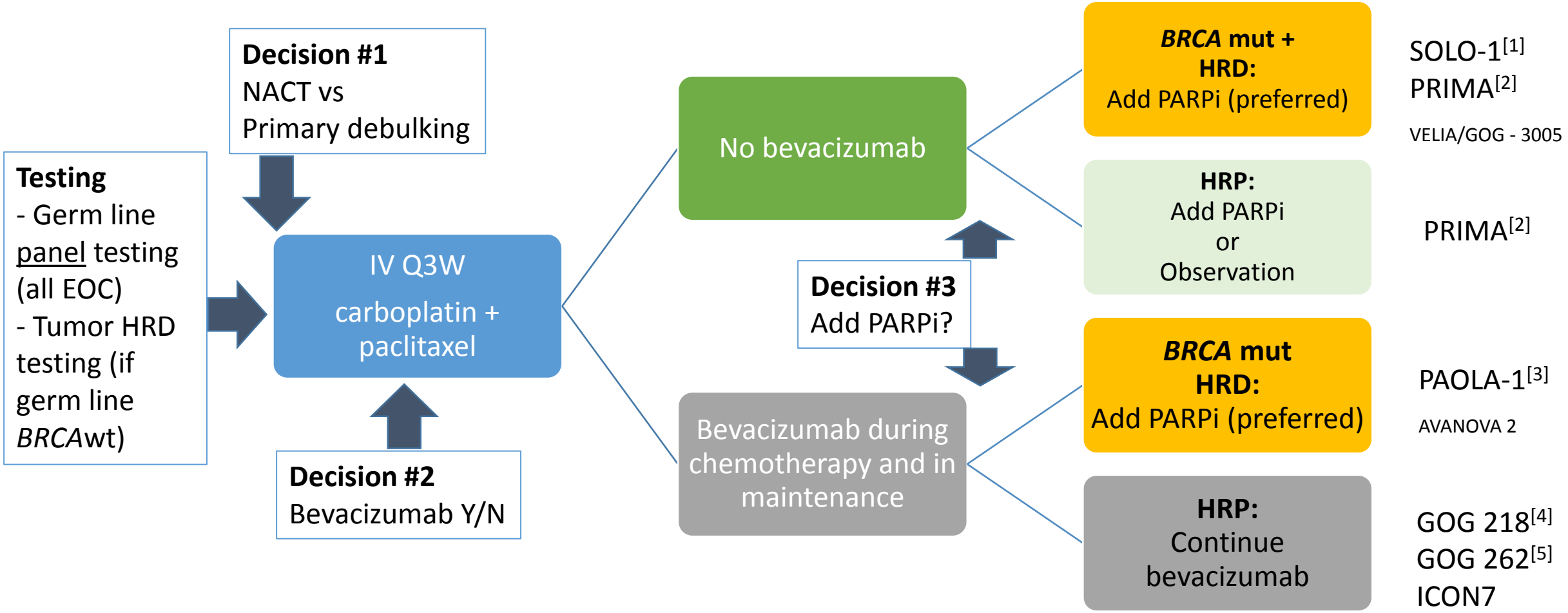
ICON 8 studie



ICON 8 : výsledky

- Výsledky kvality života nepodporují prospěch týdenní aplikace PTX ve srovnání se standardní 3 týdenní CHT CBDCA/PTX
- U pacientek s IDS v horším zdravotním stavu umožňuje týdenní aplikace CBDCA a PTX pečlivější modulaci dávkování a zvládání symptomů než 3 týdenní dávkování a je ekvivalentní 3 týdennímu dávkování z hlediska jeho vlivu na globální kvalitu života
- U up front operovaných pacientek by týdenní CHT s PTX neměla nahradit 3 týdenní režim CBDCA/PTX jako standard péče u nově diagnostikovaného karcinomu vaječníků, protože nezlepšuje PFS ani není spojena se zlepšenou kvalitou života

Standardní systémová léčba u nově diagnostikovaných pokročilých EOC v roce 2021 ?

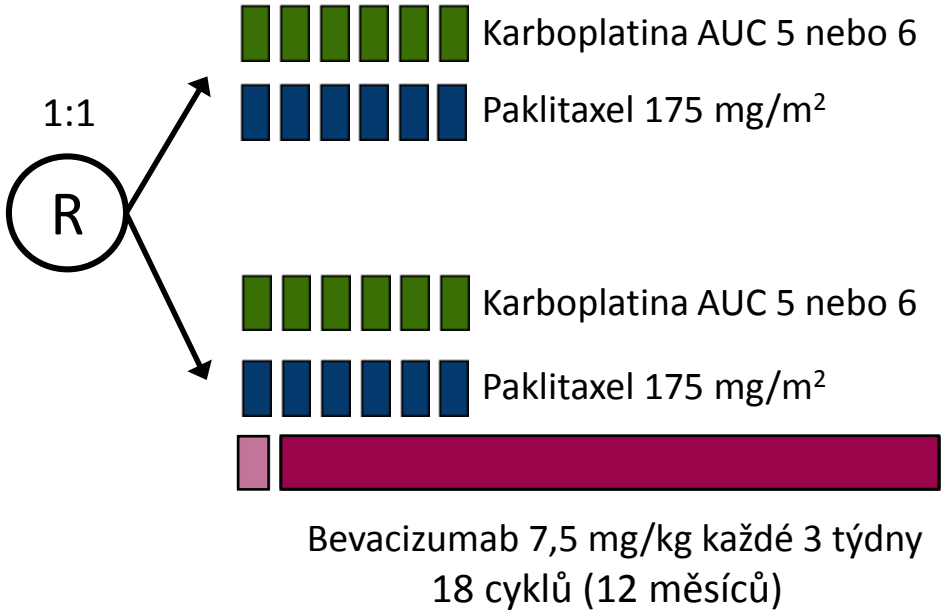


1. Moore. NEJM. 2018;379:2495. 2. González-Martin. NEJM. 2019;381:2391. 3. Ray-Coquard. NEJM. 2019;381:2416. 4. Burger. NEJM. 2011;365:2473. 5. Chan. NEJM. 2016;374:738.

ICON7: Schéma

N=1528

- FIGO stádium I–IIA s vysokým rizikem nebo
- FIGO stádium IIB–IV
- Histologicky potvrzený karcinom vaječníků* po chirurgické cytoredukci



Stratifikační faktory:

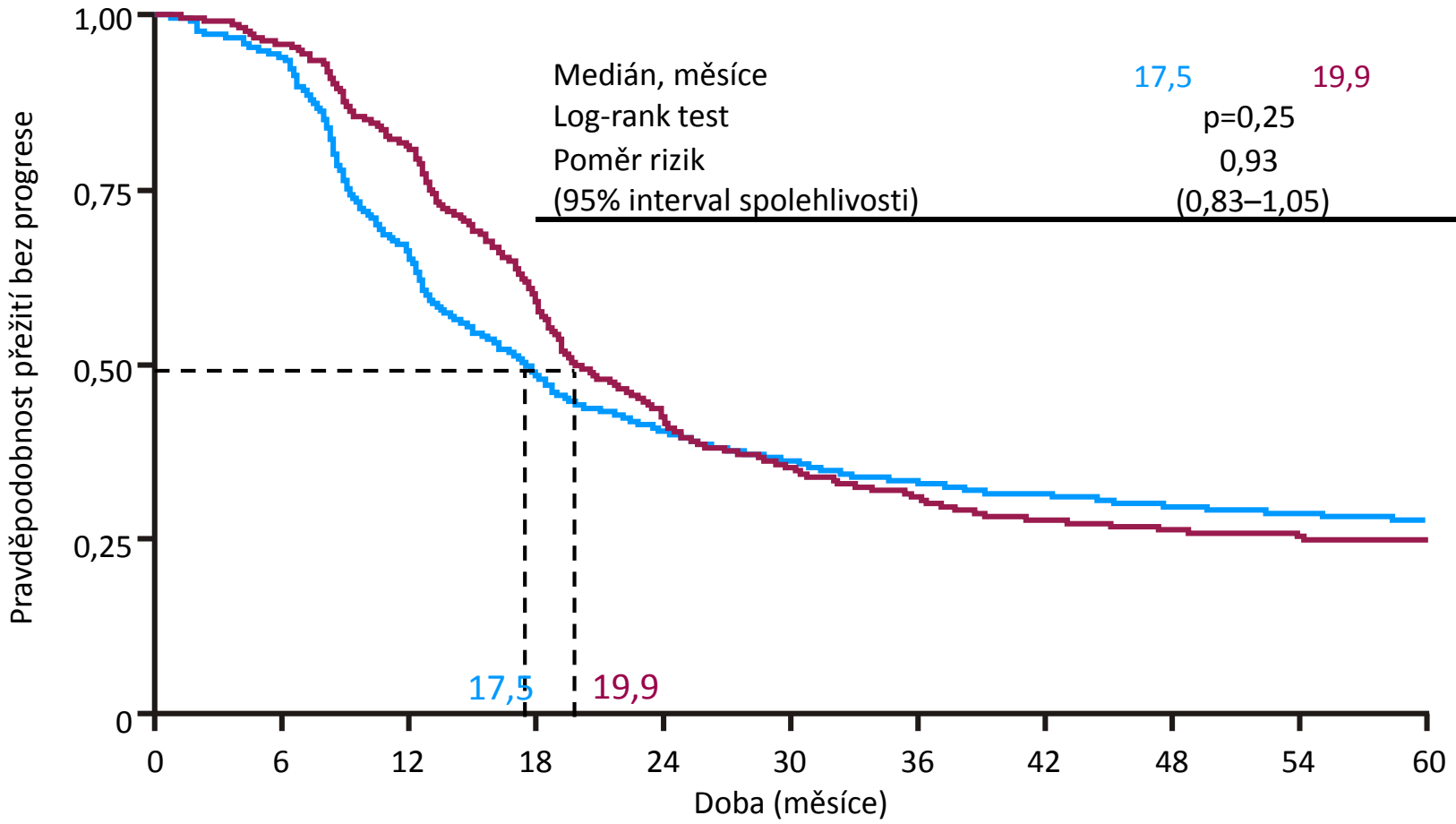
- Stádium & rozsah cytoredukce (I–III ≤ 1 cm vs I–III >1 cm vs IV inoperabilní stádium III)
- Interval zahájení léčby (≤4 vs >4 týdny po operaci)
- GCIG skupina

*epitelový nádor vaječníků, primární nádor peritonea nebo vejcovodů

Oza AM et al, ECC 2013

ICON 7: přežití bez progrese

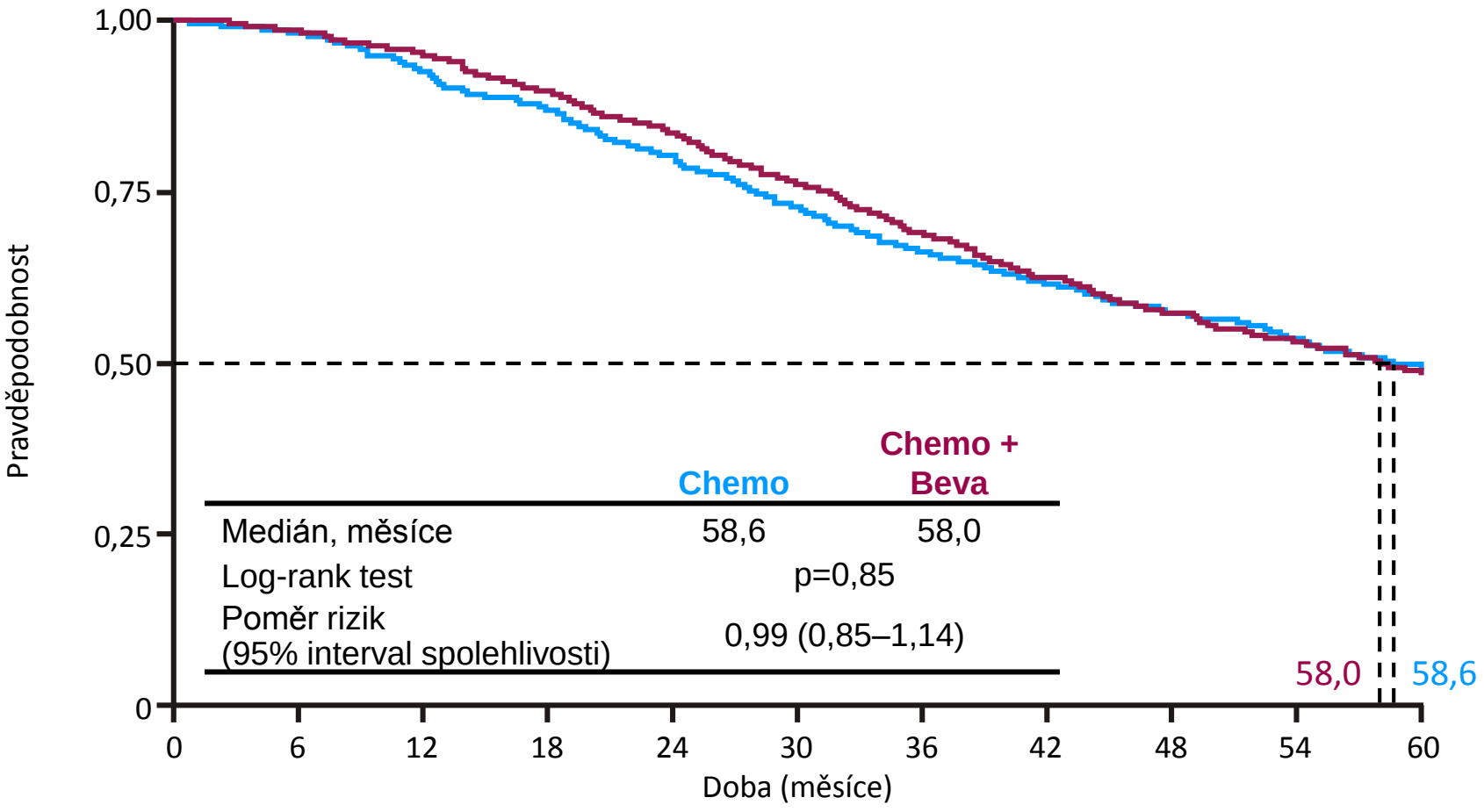
	Chemo	Chemo + beva	Δ
Medián, měsíce	17,5	19,9	+2,4
Log-rank test	p=0,25		
Poměr rizik	0,93		
(95% interval spolehlivosti)	(0,83–1,05)		



MRC | Medical Research Council

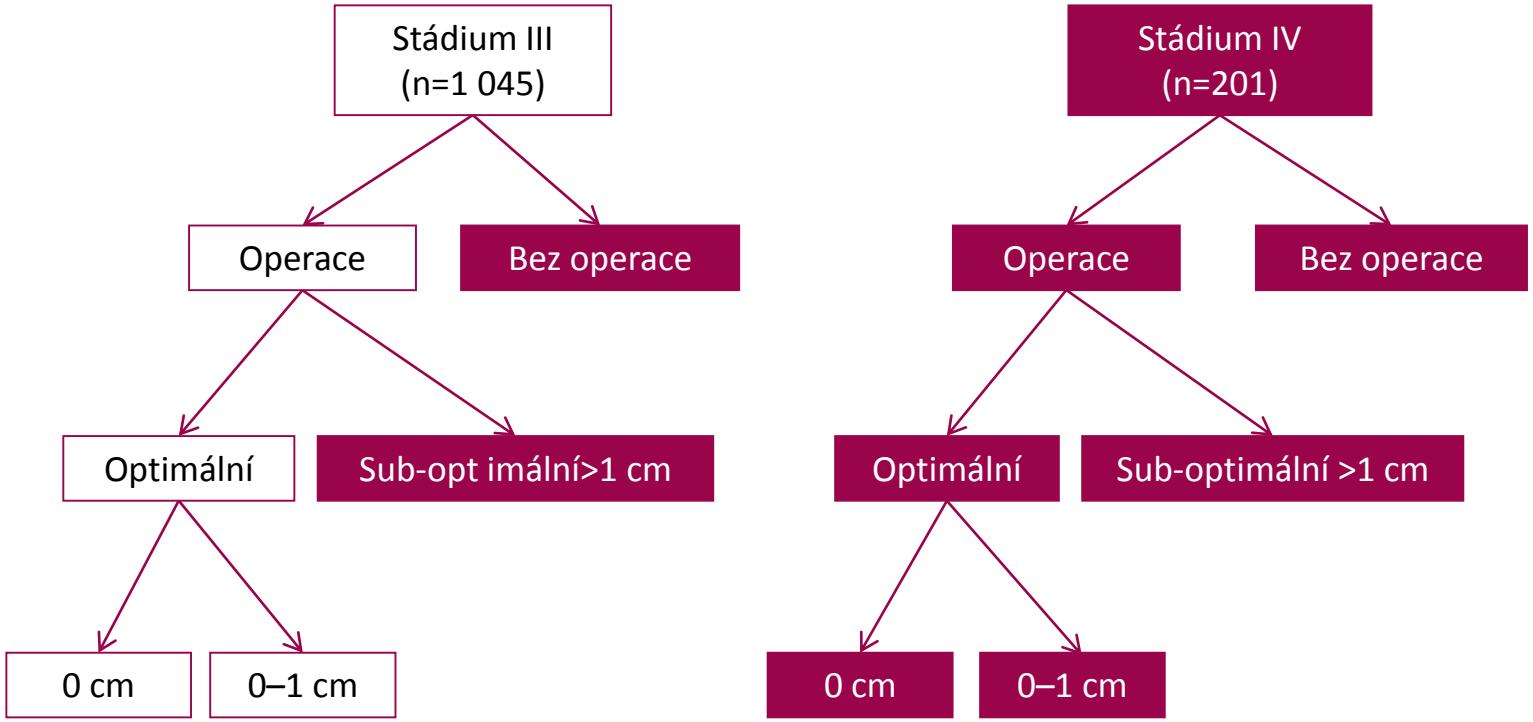
Oza AM et al, ECC 2013

ICON7: Celkové přežití



Oza AM et al, ECC 2013

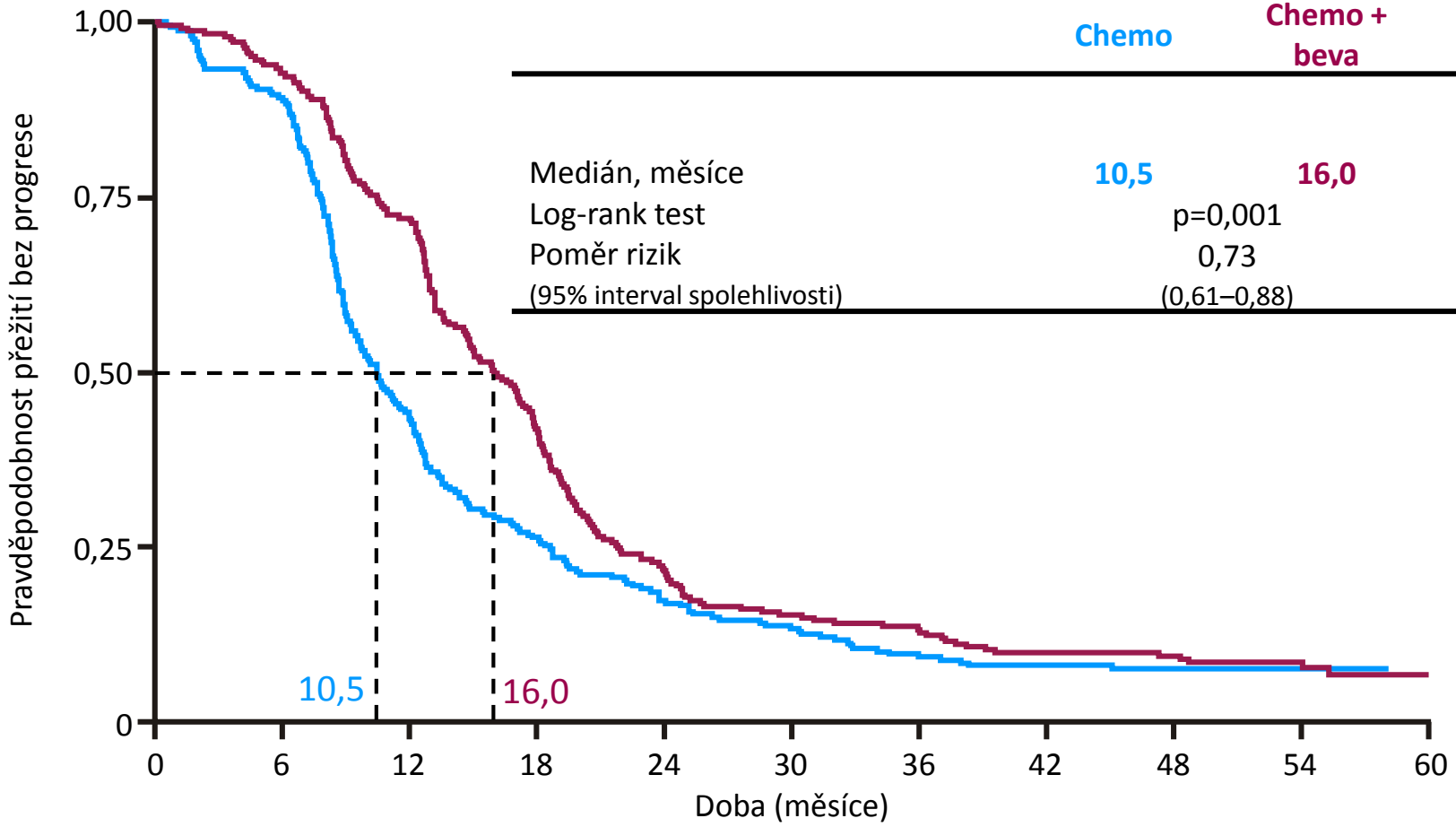
ICON7: Definice podskupiny s vysokým rizikem



Oza AM et al, ECC 2013

ICON7: Přežití bez progrese
Podskupina s vysokým rizikem

Stádium III se suboptimální cytoredukcí nebo bez cytoredukční operace nebo jakékoli stádium IV

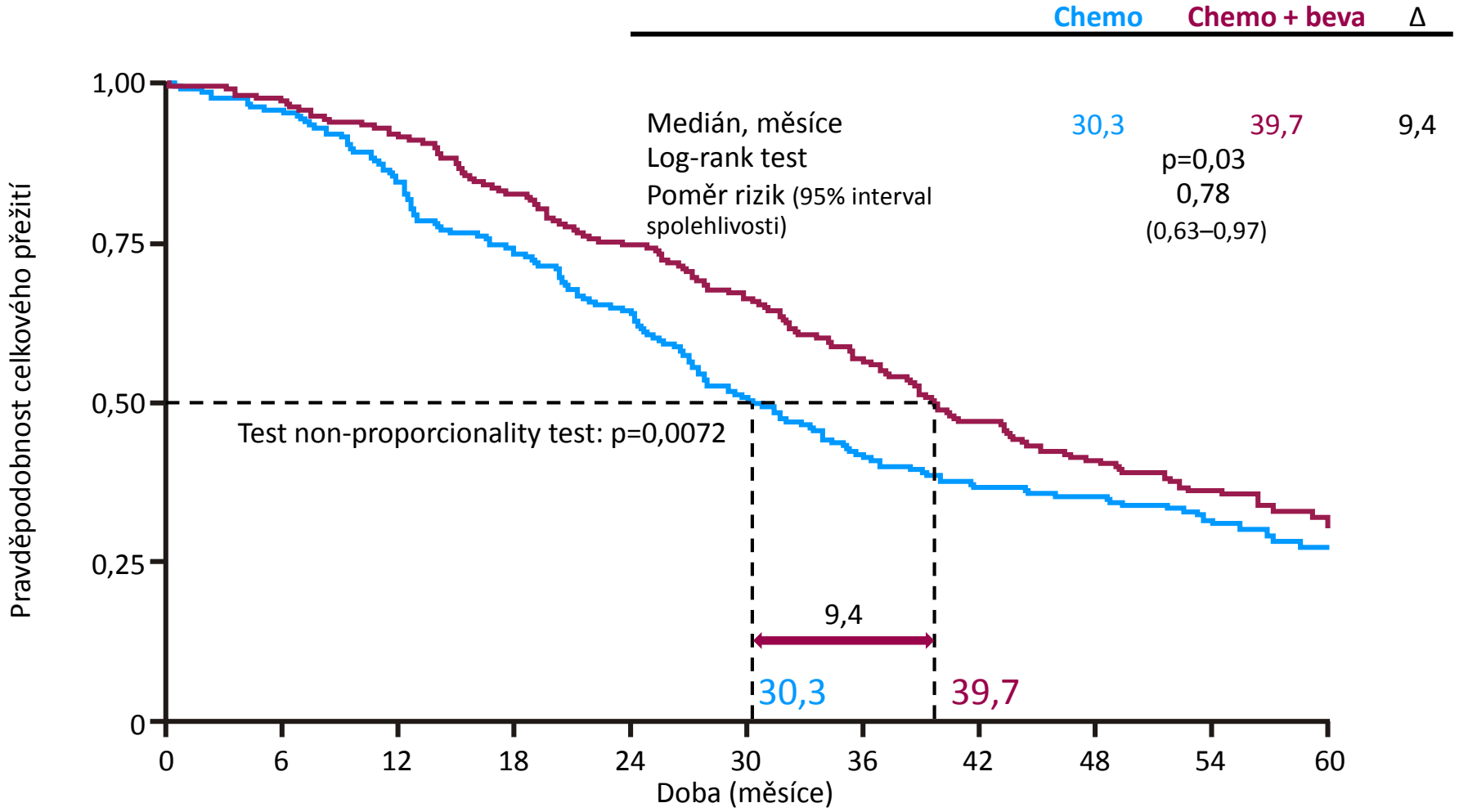


	Chemo	Chemo + beva	Δ
Medián, měsíce	**10,5**	**16,0**	+5,5
Log-rank test	p=0,001		
Poměr rizik	0,73		
(95% interval spolehlivosti)	(0,61–0,88)		

Oza AM et al, ECC 2013

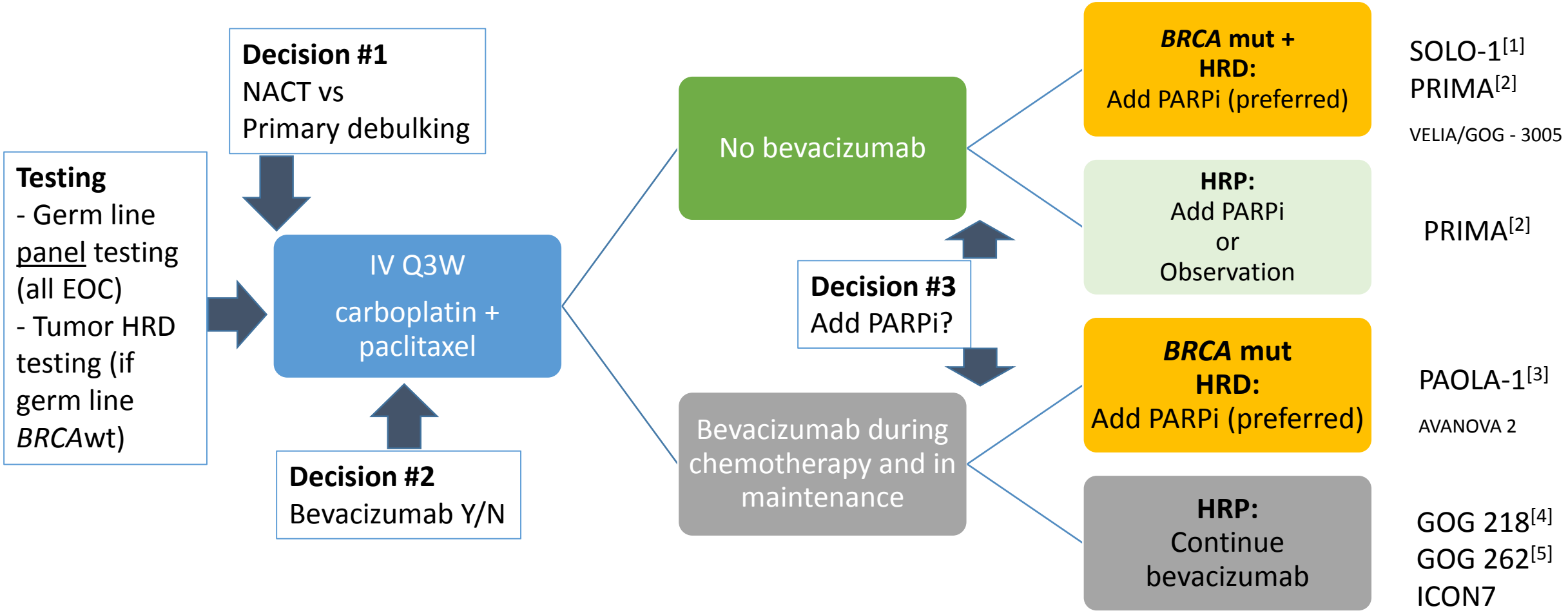
ICON7: Přežití bez progrese
Podskupina s vysokým rizikem

Stádium III se suboptimální cytoredukcí nebo bez cytoredukční operace nebo jakékoli stádium IV



Oza AM et al, ECC 2013

Standardní systémová léčba u nově diagnostikovaných pokročilých EOC v roce 2021 ?



1. Moore. NEJM. 2018;379:2495. 2. González-Martin. NEJM. 2019;381:2391. 3. Ray-Coquard. NEJM. 2019;381:2416. 4. Burger. NEJM. 2011;365:2473. 5. Chan. NEJM. 2016;374:738.

Maintenance Olaparib + Bev po primární terapii ovariální karcinomu (PAOLA-1/ENGOT-ov25): Design studie

- Phase III randomized trial for patients with newly diagnosed, FIGO stage III-IV, high-grade serous/endometrioid ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (N = 806)

Patients who have achieved PR or CR after upfront or interval surgery, standard platinum/taxane-based CT, and ≥ 3 cycles of bevacizumab (N = 806)

Randomized 2:1

Olaparib 300 mg BID for 2 yrs +
Bevacizumab 15 mg/kg on Day 1 Q3W for 15 mos†
(n = 537)

Placebo for 2 yrs +
Bevacizumab 15 mg/kg on Day 1 Q3W for 15 mos†
(n = 269)

†Bevacizumab administered for a total of 15 mos, including during treatment with CT.

- Primary endpoint: investigator assessed PFS (RECIST v1.1)
- Secondary endpoints: TFST, PFS2, TSST, OS, HRQoL, AE
- Sensitivity analysis: PFS by BICR

Ray-Coquard. ESMO 2019. Abstr. LBA2.

PAOLA-1/ENGOT-ov25: Klíčová analýza senzitivity

Median, mos	Olaparib + Bev (n = 537)	Placebo + Bev (n = 269)	HR (95% CI); *P* Value
PFS	22.1	16.6	0.59 (0.49-0.72); *P* < .0001
PFS by BICR	**26.1**	**18.3**	**0.63 (0.51-0.77); *P* < .0001**
Time to first subsequent treatment	24.8	18.5	0.59 (0.49-0.71); *P* < .0001
Interim PFS2*	32.3	30.1	0.86 (0.69-1.09)
OS*	**Data immature**		

*Results are immature; PFS2: 39% mature and OS: 26% mature.

- 6% of patients in the olaparib arm and 20% of patients in the placebo arm received second-line treatment with a PARP inhibitor

Ray-Coquard. ESMO 2019. Abstr. LBA2.

PAOLA-1/ENGOT-ov25: PFS podle ITT a t*BRCA* mutační status

Subgroup	Event	Olaparib + Bevacizumab (n = 537)	Placebo + Bevacizumab (n = 269)	HR (95% CI)
ITT	**Events, n (%) [59% maturity]**	**280 (52)**	**194 (72)**	**0.59 (0.49-0.72); *P* < .0001**
	Median PFS, mos	**22.1**	**16.6**	
***BRCA* mutation pos**	Events, n (%) [59% maturity]	41 (26)	49 (61)	0.31 (0.20-0.47)
	Median PFS, mos	**37.2***	**21.7**	
***BRCA* wildtype**	**Events, n (%) [59% maturity]**	**239 (63)**	**145 (77)**	**0.71 (0.58-0.88)**
	Median PFS, mos	**18.9**	**16.0**	
HRD pos, incl. t*BRCA*m pos	Events, n (%) [59% maturity]	87 (34)	92 (70)	0.33 (0.25-0.45)
	Median PFS, mos	37.2*	17.7	
HRD pos, excl. t*BRCA*m pos	**Events, n (%) [59% maturity]**	**43 (44)**	**40 (73)**	**0.43 (0.28-0.66)**
	Median PFS, mos	**28.1***	**16.6**	
HRD neg/ unknown	Events, n (%) [59% maturity]	193 (68)	102 (74)	0.92 (0.72-1.17)
	Median PFS, mos	16.9	16.0	

*Less than 50% maturity.

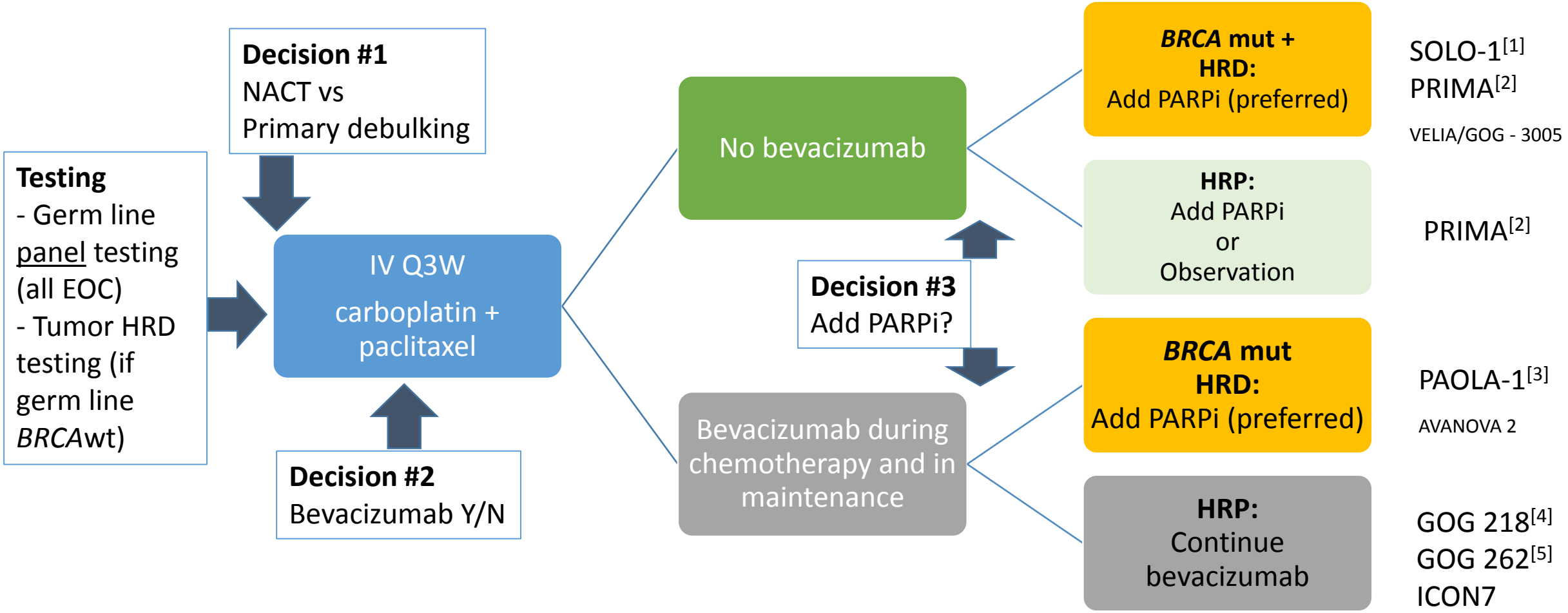
Ray-Coquard. ESMO 2019. Abstr. LBA2.

PAOLA-1/ENGOT-ov25: Závěry

- medián PFS se signifikantně prodloužil po přidání olaparibu k maintenance aplikaci bevacizumabu v první linii na platině založené CHT bez ohledu na BRCA mutaci nebo chirurgický výkon
- předem specifikovaná analýza podskupin naznačuje, že u pacientek s HRD nebo nádorovou mutací BRCA došlo k nejvýznamnějšímu zlepšení PFS
- Bezpečnostní profil olaparibu + bevacizumabu byl tolerovatelný a shodný s předchozími studiemi

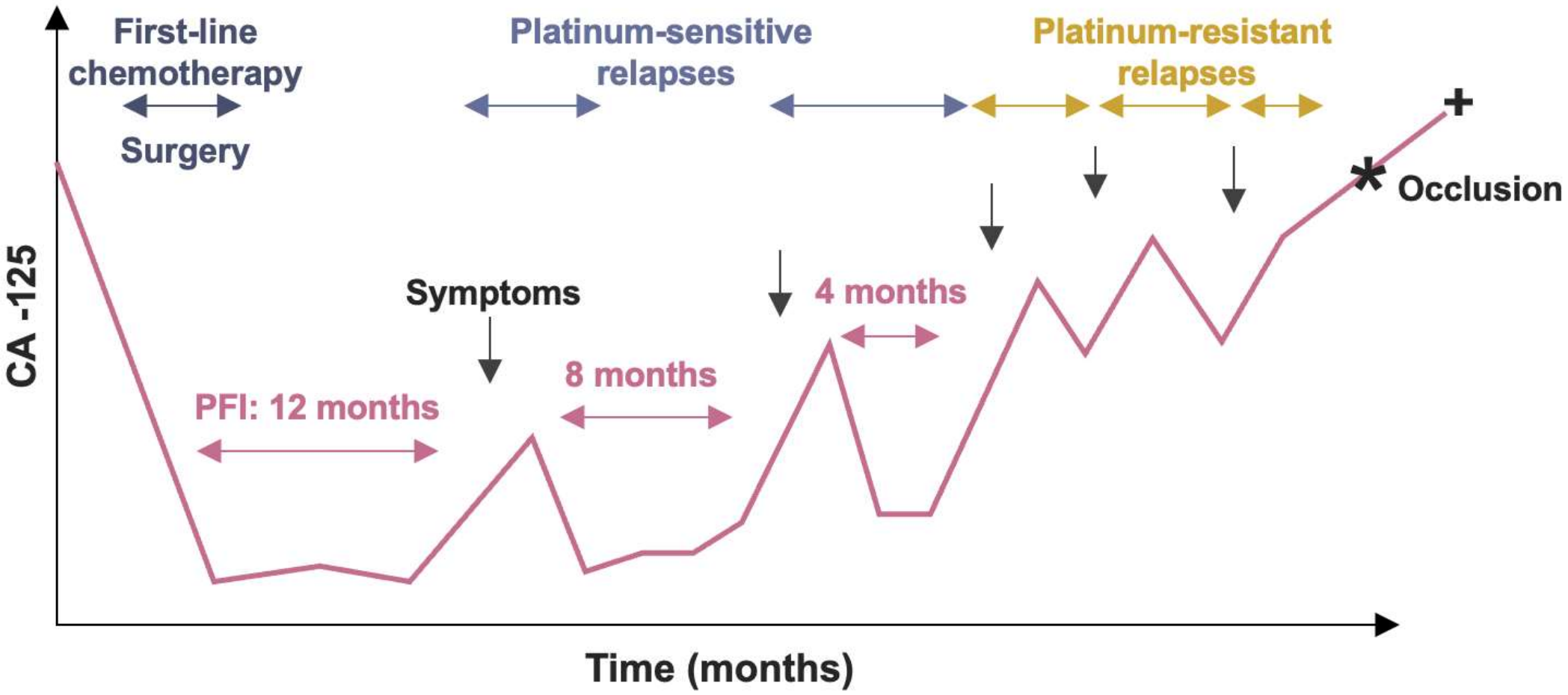
Ray-Coquard. ESMO 2019. Abstr. LBA2.

Standardní systémová léčba u nově diagnostikovaných pokročilých EOC v roce 2021 ?



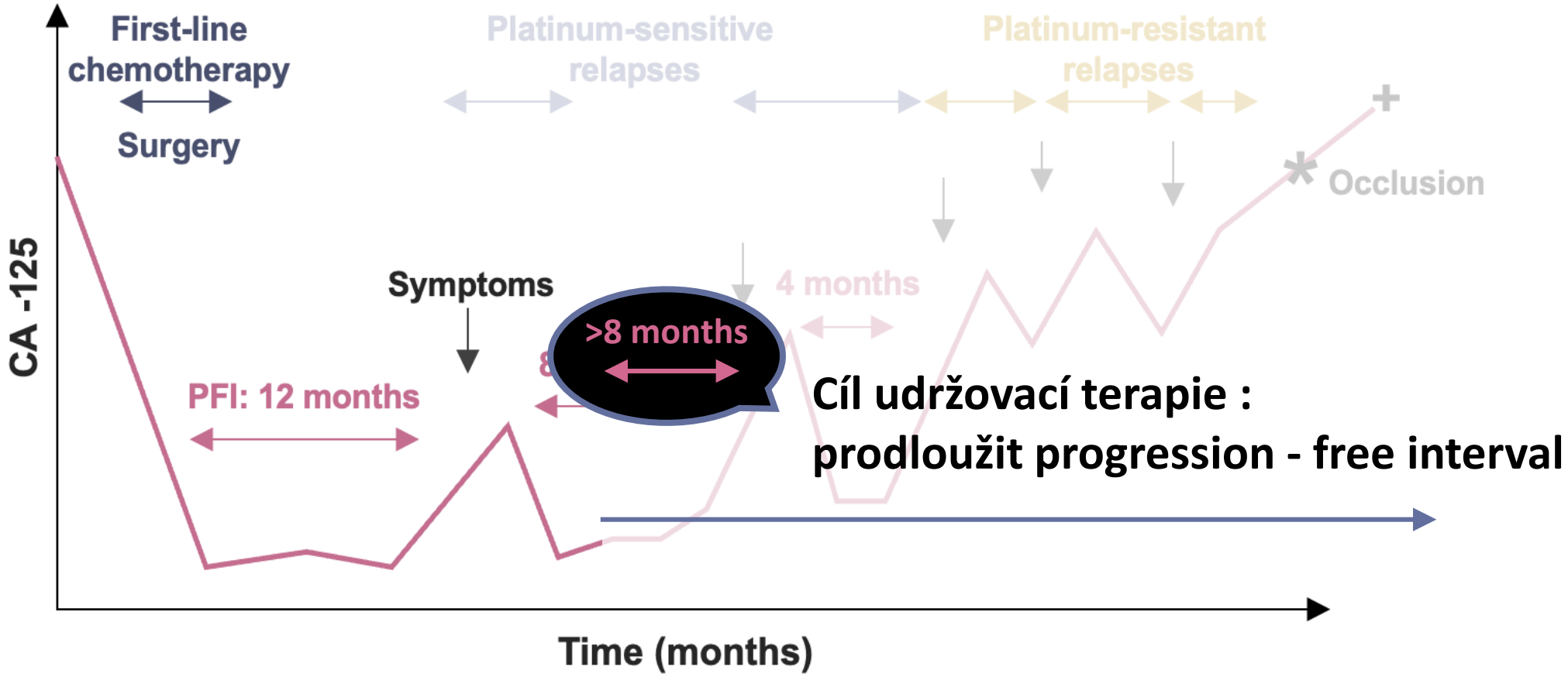
1. Moore. NEJM. 2018;379:2495. 2. González-Martin. NEJM. 2019;381:2391. 3. Ray-Coquard. NEJM. 2019;381:2416. 4. Burger. NEJM. 2011;365:2473. 5. Chan. NEJM. 2016;374:738.

Pokročilý ovariální karcinom : nemoc s četnými relapsy a léčbou



Du Bois. Zentralbl Gynakol. 2004;126:312.

Pokročilý ovariální karcinom : nemoc s četnými relapsy a léčbou



Cíl udržovací terapie : prodloužit progression - free interval

Du Bois. Zentralbl Gynakol. 2004;126:312.

VIRTUAL 2020 ESMO congress

The SOLO1 trial[1]

5-year survival for newly diagnosed advanced ovarian cancer is 30-50% and patients are at high risk of relapse;[2,3] treatment goals in this setting include delay of recurrence and, for some patients, increased chance of cure

- Newly diagnosed, FIGO stage III–IV, high-grade serous or endometrioid ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
- BRCAm
- ECOG performance status 0–1
- Cytoreductive surgery*
- In clinical complete response or partial response after platinum-based chemotherapy

→ **Olaparib** 300 mg bid (N=260)

→ **Placebo** (N=131)

For up to **2 years** or until disease progression

Primary endpoint[1]

- PFS (investigator-assessed)

Secondary endpoints included:

- PFS2
- TSST
- Safety

Primary analysis DCO: 17 May 2018	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Events, n (%)	102 (39)	96 (73)
Median PFS, months	**NR**	**13.8**
	HR 0.30 (95% CI 0.23–0.41)	
	P<0.001	

We assessed efficacy and safety with long-term follow-up, 5 years after the last patient was randomized (DCO: 5 March 2020)

Median follow-up for PFS:

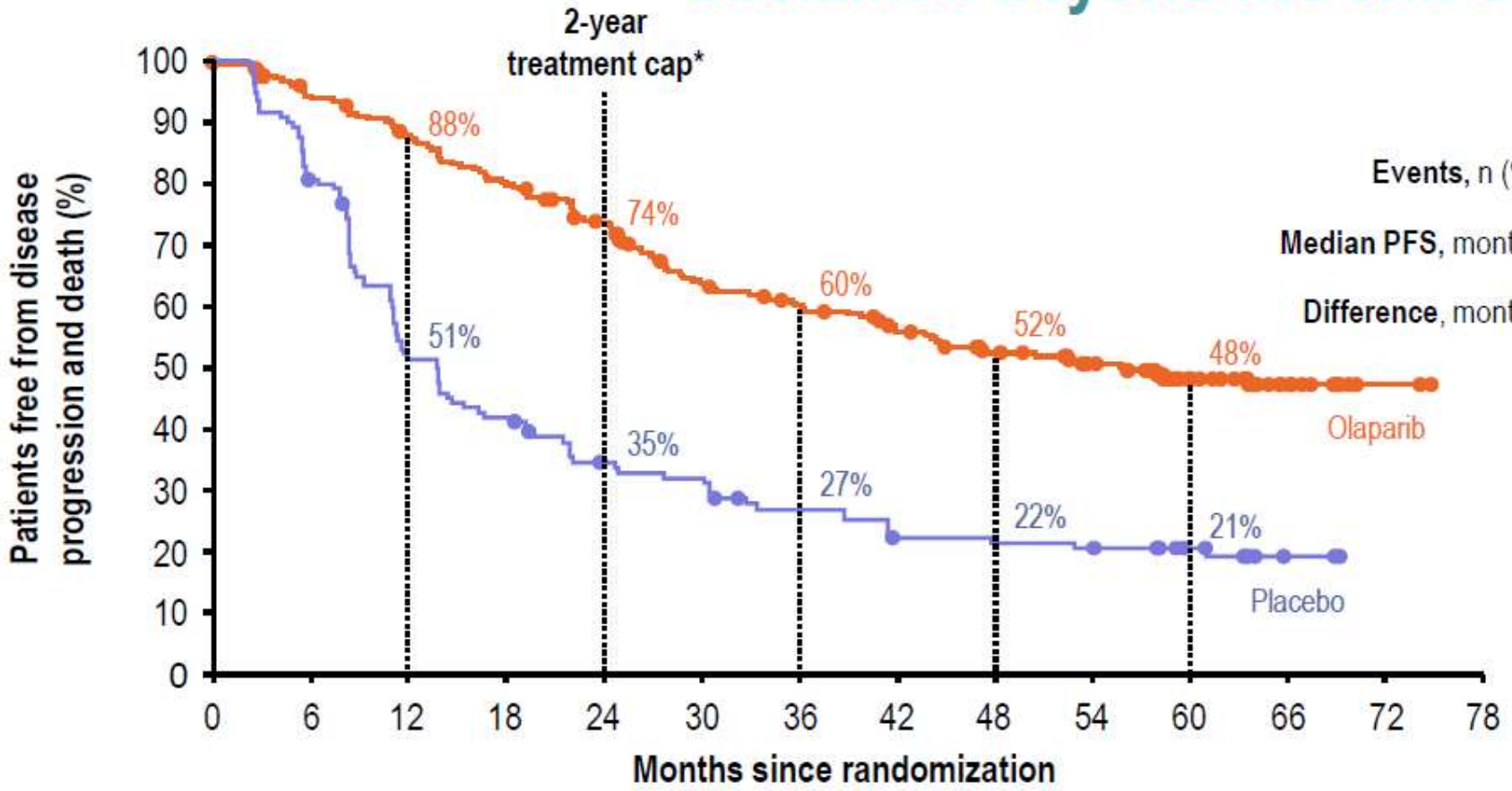
Olaparib	**Placebo**
4.8 years	5.0 years

*Upfront or interval attempt at optimal cytoreductive surgery for stage III disease and either biopsy and/or upfront or interval cytoreductive surgery for stage IV disease.
BRCAm, deleterious or suspected deleterious germline or somatic mutation on *BRCA1* and/or *BRCA2*; DCO, data cut-off; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival; PFS2, time to second progression or death; TSST, time to second subsequent therapy or death

1. Moore *et al. N Engl J Med* 2018;379:2495–505; 2. Tewari *et al. J Clin Oncol* 2019;37:2317–28; 3. Ledermann *et al. Ann Oncol* 2013;24:vi24–vi32

VIRTUAL 2020 ESMO congress

PFS benefit of maintenance olaparib was sustained beyond the end of treatment



	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Events, n (%)	118 (45)	100 (76)
Median PFS, months	**56.0**	**13.8**
Difference, months	42.2	
	HR 0.33 (95% CI 0.25–0.43)	

Median treatment duration:
Olaparib, 24.6 months
Placebo†, 13.9 months

No. at risk														
Olaparib	260	229	212	194	173	140	129	115	101	91	58	30	2	0
Placebo	131	103	65	53	41	38	30	24	23	22	16	3	0	

*13 patients, all in the olaparib arm, continued study treatment past 2 years; †n=130 (safety analysis set)
Investigator-assessed by modified RECIST v1.1. DCO: 5 March 2020

SOLO 1 studie : výsledky

Prezentované údaje ze studie SOLO1 představují nejdelší dobu sledování pacientek léčených inhibitorem PARP u nově diagnostikovaného pokročilého karcinomu vaječníků

Přínos plynoucí z udržovací léčby olaparibem byl významně zachován u po skončení léčby
- medián PFS byl 56 měsíců, zatímco medián trvání léčby byl pouze 25 měsíců

Více než polovina žen, které dosáhly CR na začátku studie s udržovacím olaparibem po dobu 2 let zůstaly bez relapsu i o 5 let později

Při dlouhodobém sledování nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky - nebyly hlášeny žádné nové případy MDS / AML a výskyt nových primárních malignit zůstal mezi rameny vyvážený

Tyto výsledky podporují význam udržovací léčby olaparibem jako standardu léčby u žen s nově diagnostikovaným pokročilým karcinomem vaječníků s BRCA mutací
- u některých pacientek je naznačena možnost dlouhodobé remise nebo dokonce vyléčení

Maintenance Niraparib po primární léčbě ovariálního karcinomu (PRIMA): Studie fáze III

- Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial

Patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with CR or PR following first-line platinum-based CT; high-grade serous or endometroid pathology; stage III with residual disease, stage IV, or inoperable (N = 730)

Stratification by 1L platinum CT, CR/PR to 1L therapy, HRD status

Niraparib 200-300* mg QD (n = 484)

Placebo (n =244)

Tx for 36 mos or until PD

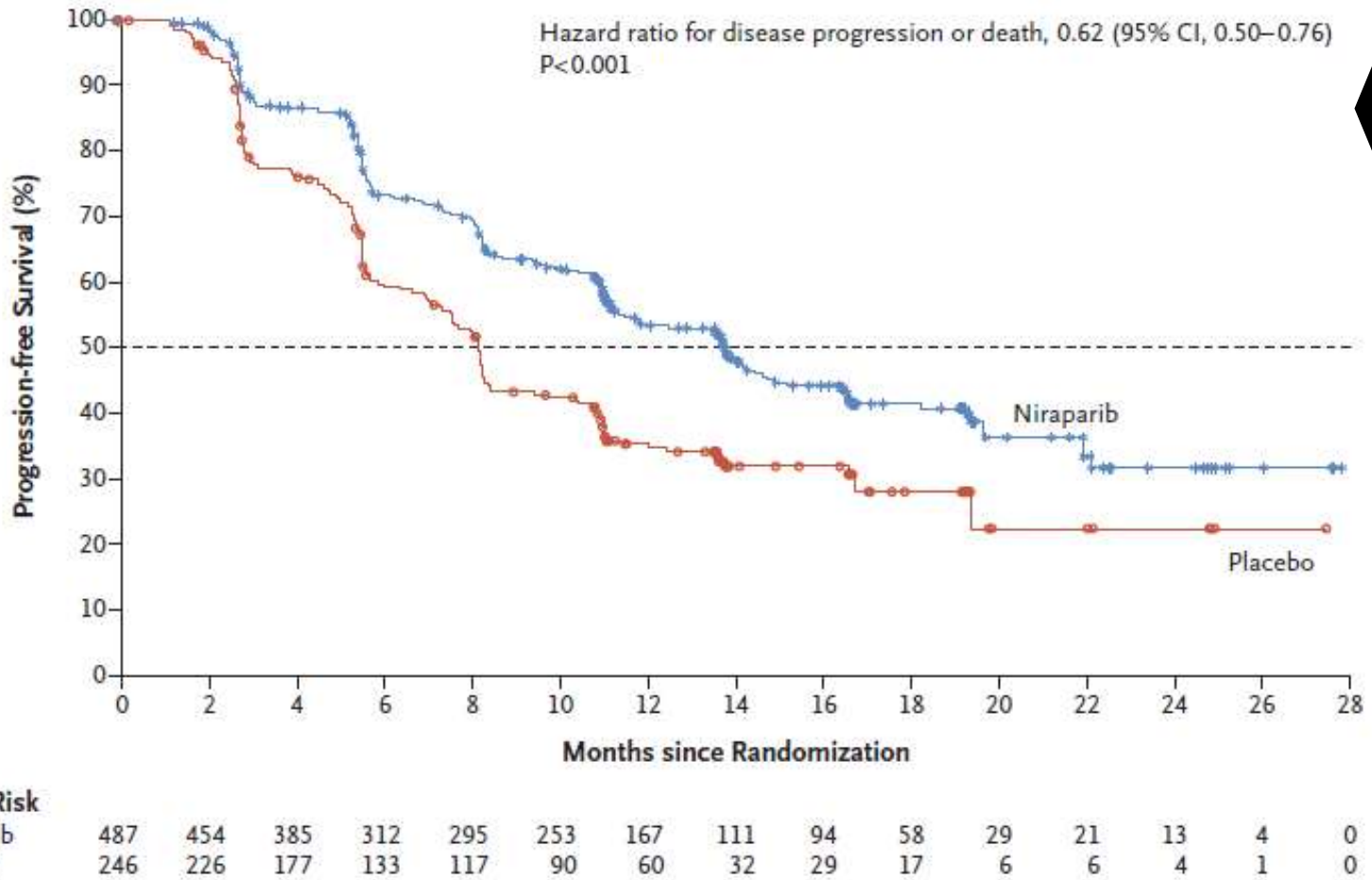
*Initiated treatment with 300 mg QD for patients ≥ 77 kg and with platelets ≥ 150,000/µL, 200 mg QD for patients < 77 kg and/or with platelets < 150,000/µL.

- Primary endpoint: PFS by BICR
  - Hierarchical testing in patients with HRD (HR benefit: 0.5) followed by the overall patient population (HR benefit: 0.65)
- Key secondary endpoint: OS; other secondary endpoints: PFS2, TFST, patient-reported outcomes, safety

González-Martin. ESMO 2019. Abstr LBA1.

Primární cíl: PFS v celkové sledované populaci

Niraparib significantly reduced the risk of progression or death by 38% in the overall PRIMA population of women with newly diagnosed advanced ovarian cancer



HR (95% CI) for disease progression or death: 0.62 (0.50–0.76; P<0.001)

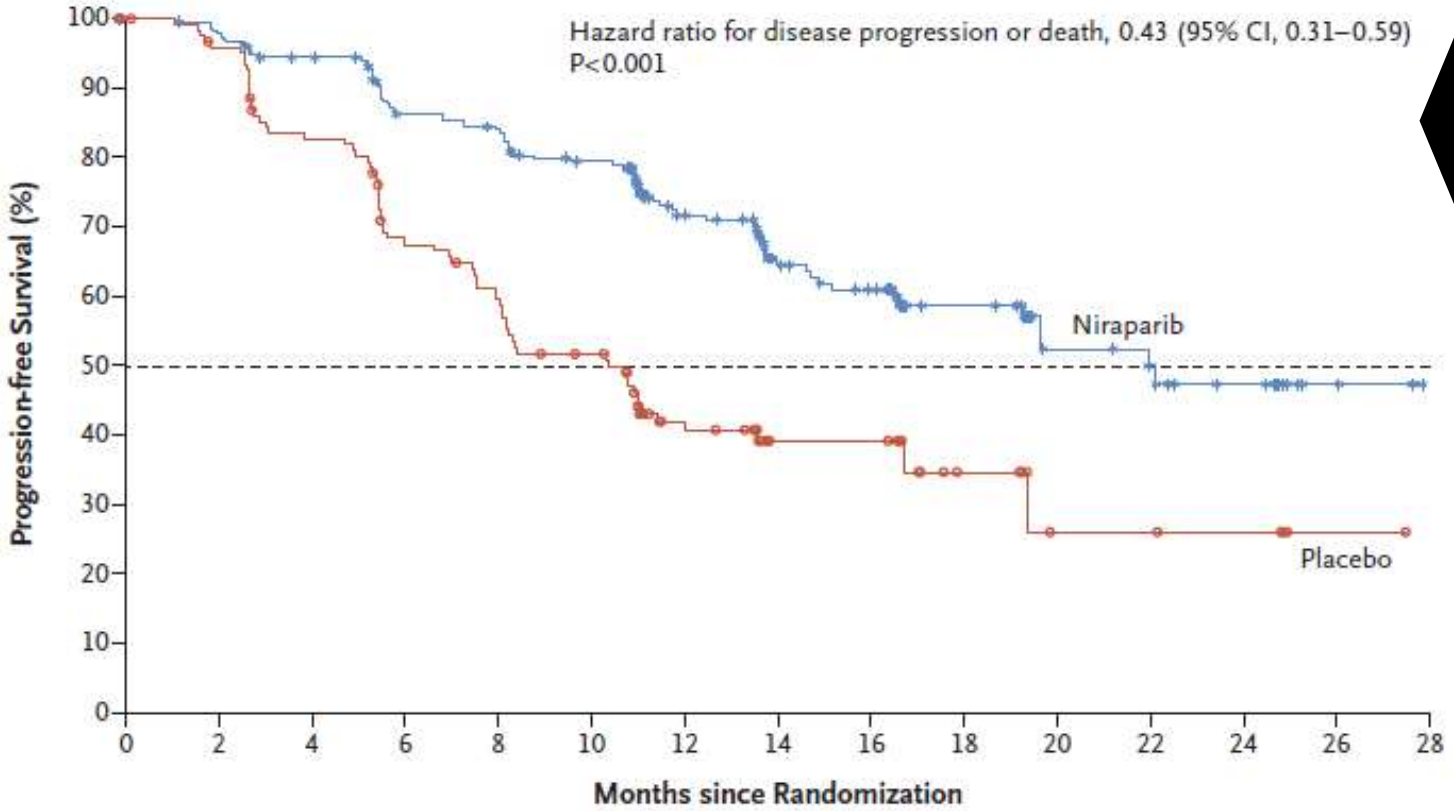
	Niraparib (n = 487)	Placebo (n = 246)
Median PFS		
months (95% CI)	13.8 (11.5 – 14.9)	8.2 (7.3 – 8.5)
Patients without PD or death (%)		
6 months	73%	60%
12 months	53%	35%
18 months	42%	28%

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival

Gonzalez-Martin A, et al. N Engl J Med. 2019;381:2391-2402; Gonzalez-Martin A, et al. Presented at ESMO 2019. Barcelona, Spain.

Primární cíl: PFS v HR-deficientní skupině pacientek

Niraparib significantly reduced the risk of progression or death by 57% in women in the PRIMA study with newly diagnosed HR-deficient advanced ovarian cancer



No. at Risk															
Niraparib	247	231	215	189	184	168	111	76	66	42	22	19	13	4	0
Placebo	126	117	99	79	70	57	34	21	21	11	5	5	4	1	0

HR (95% CI) for disease progression or death: 0.43 (0.31–0.59; P<0.0001)

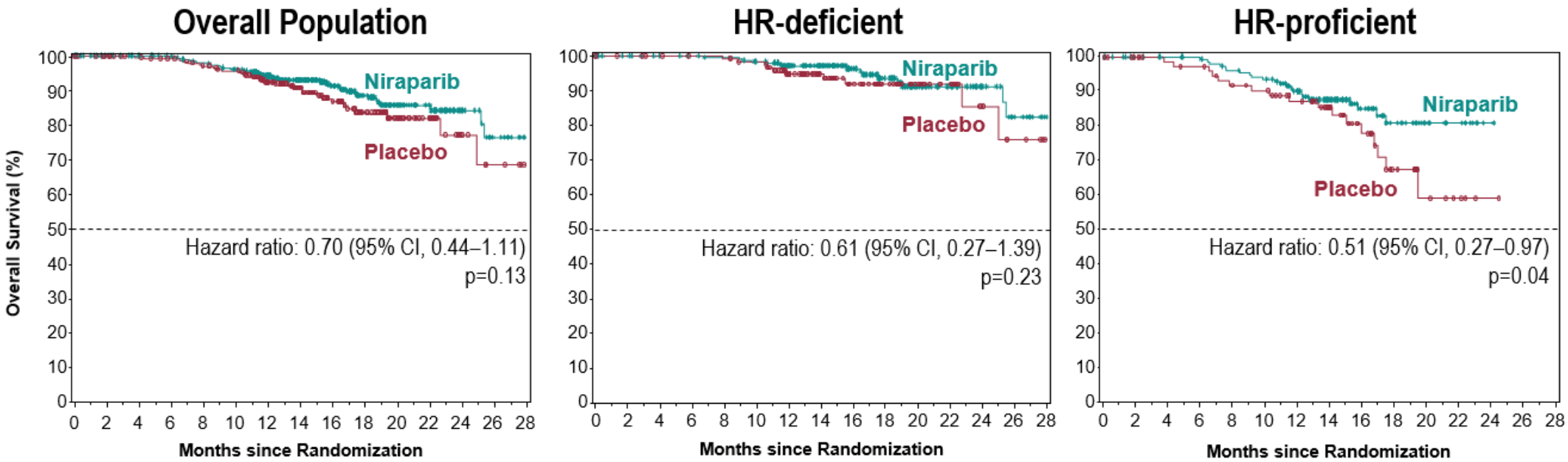
	Niraparib (n = 247)	Placebo (n = 126)
Median PFS		
months (95% CI)	21.9 (19.3 – NE)	10.4 (8.1 – 12.1)
Patients without PD or death (%)		
6 months	86%	68%
12 months	72%	42%
18 months	59%	35%

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; HRd = homologous recombination deficient; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival

Gonzalez-Martin A, et al. N Engl J Med. 2019;381:2391-2402; Gonzalez-Martin A, et al. Presented at ESMO 2019. Barcelona, Spain.

Klíčový sekundární cíl: celkové přežití

At 2 years, more women treated with niraparib were alive vs those on placebo, regardless of HR status (11% data maturity)



Overall survival at 2 years	Niraparib	Placebo
Overall population	84%	77%
HR-deficient	91%	85%
HR-proficient	81%	59%

At 2 years, 84% of women on niraparib were alive vs 77% on placebo

CI = confidence interval; HR = homologous recombination; OS = overall survival.

Gonzalez-Martin A, et al. N Engl J Med. 2019;381:2391-2402; Gonzalez-Martin A, et al. Presented at ESMO 2019. Barcelona, Spain.

PRIMA: výsledky

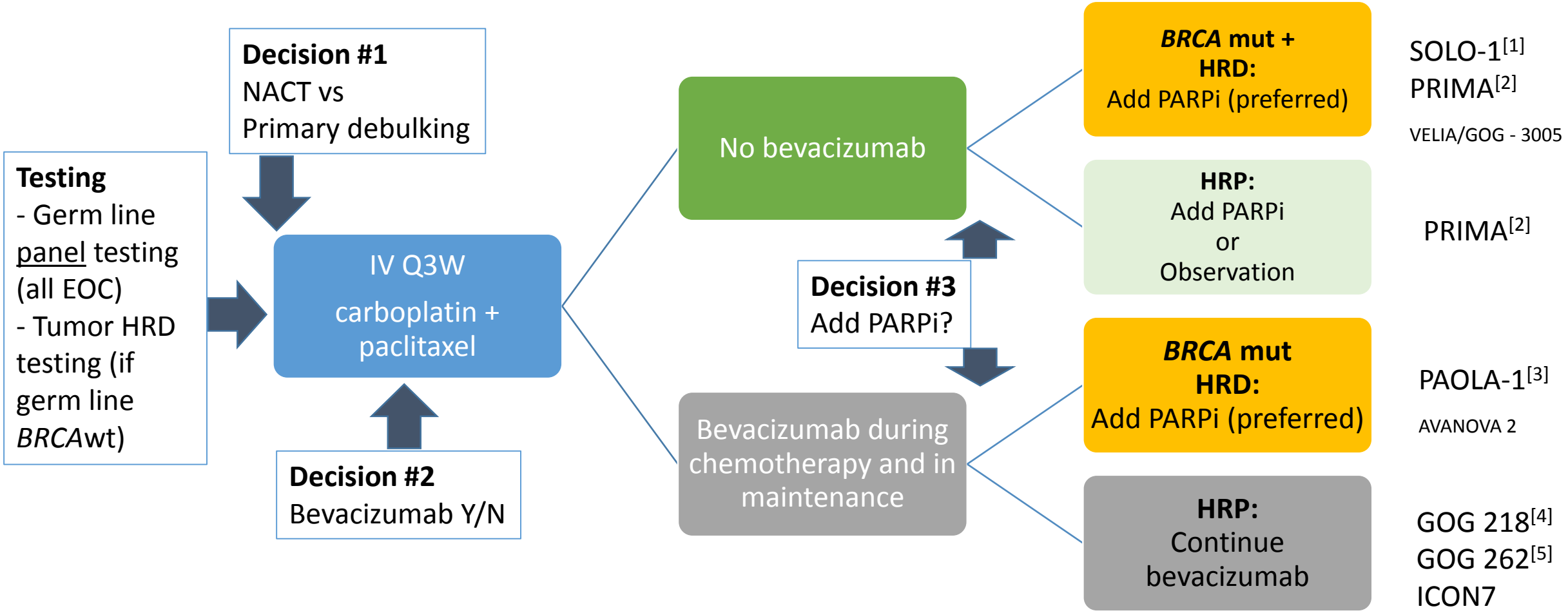
- Ve studii PRIMA vykazovali pacientky, které dostávali udržovací niraparib, významně delší PFS ve srovnání s pacientkami, které dostávali placebo, bez ohledu na stav HRD

- V souladu se stávajícími údaji o účinnosti niraparibu při rekurentním OC, údaje ze studie PRIMA podporují přínos léčby niraparibem v celé populaci pacientek ve všech hodnocených podskupinách biomarkerů

- Podle investigátorů může být udržovací léčba niraparibem považována za nový standard péče pro pacientky s pokročilým OC, kteří reagují na 1linii CHT na bázi platiny

González-Martin. ESMO 2019. Abstr LBA1.

Standardní systémová léčba u nově diagnostikovaných pokročilých EOC v roce 2021 ?



1. Moore. NEJM. 2018;379:2495. 2. González-Martin. NEJM. 2019;381:2391. 3. Ray-Coquard. NEJM. 2019;381:2416. 4. Burger. NEJM. 2011;365:2473. 5. Chan. NEJM. 2016;374:738.

Pokročilý ovariální karcinom

Rekurentní onemocnění

RECIDIVY OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

Platinum-free interval

Platinum-free interval ***(interval od poslední dávky platinového derivátu do progrese onemocnění)***	**Očekávaná citlivost k léčbě platinovým derivátem**
Progrese v průběhu léčby poslední linií chemoterapie založené na platině či v průběhu jednoho měsíce od poslední dávky platiny	Refrakterní
1–6 měsíců	Rezistentní
6–12 měsíců	Částečně senzitivní
>12 měsíců	Senzitivní

Pignata S. 4th Ovarian Cancer Consensus Conference, June 25–27, 2010
UBC Life Sciences Institute, Vancouver, BC
Stuart GC, et al.Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(4):750-5.

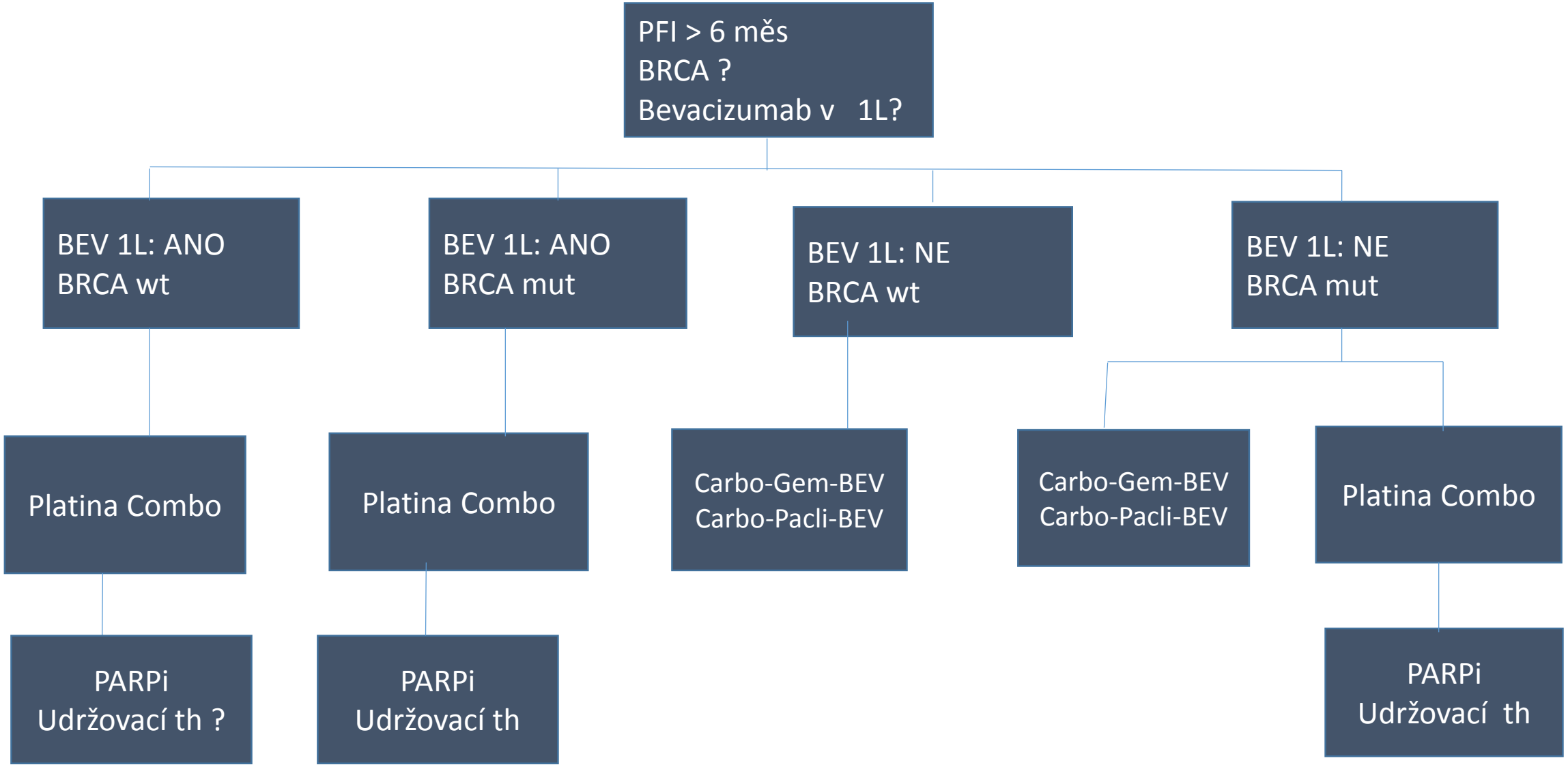
GYNECOLOGIC CANCER INTERGROUP
An Organization of International Cooperative Groups for Clinical Trials in Gynecologic Cancers

Chemoterapie u platina senzitivního ca ovaria

- CBDCA/paklitaxel
- CBDCA/docetaxel
- CBDCA/gemcitabin
- CBDCA/Caelyx
- ….plus kombinacie výše uvedených cytostatik s DDP (kromě Caelyxu)

- Monoterapie :
- CBDCA, DDP, Gemcitabin, Paklitaxel, Docetaxel, Caelyx, Topotecan

Algoritmus pro použití biologické terapie u rekurentního OC

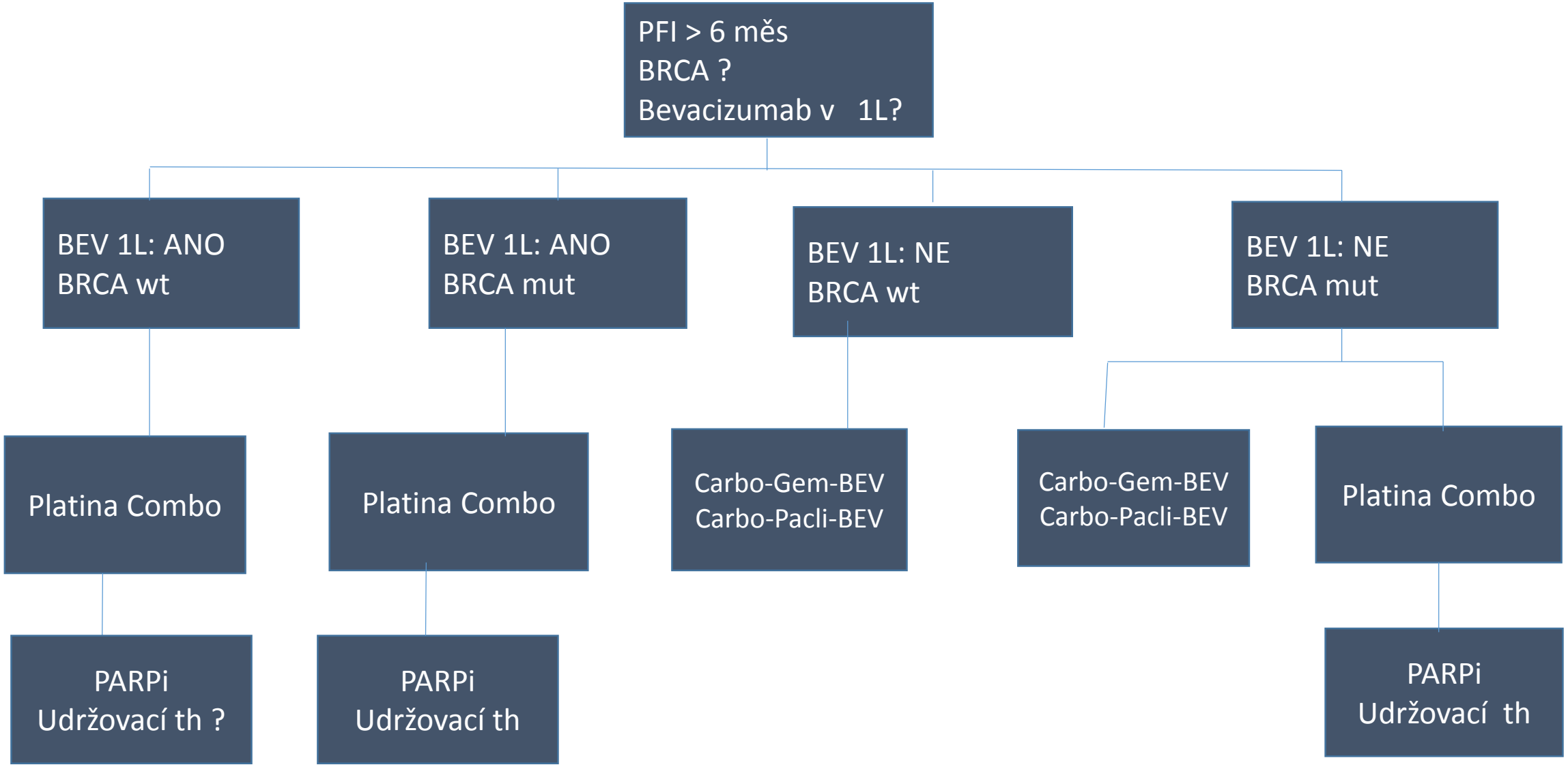


Bevacizumab v terapii rekurentního karcinomu ovaria

Trial	Treatment	ORR, %	PFS, Mos	PFS HR *P* Value	OS, Mos	OS HR
Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer						
GOG 213[1] (N = 673)	Paclitaxel/carboplatin	59	10.4	0.628 *P* < .0001	37.3	0.829 *P* = .056
	Paclitaxel/carboplatin + bevacizumab	78	13.8		42.2	
OCEANS[2,3] (N = 484)	Gem/carboplatin	57	8.4	0.48 *P* < .0001	32.9	0.952 *P* = .65
	Gem/carboplatin + bevacizumab	79	12.4		33.6	
Platinum-resistant recurrent ovarian cancer						
AURELIA[4] (N = 361)	Single-agent chemotherapy	13	3.4	0.48 *P* < .001	13.3	0.85 *P* < .174
	Single-agent chemotherapy + bevacizumab	31	6.7		16.6	

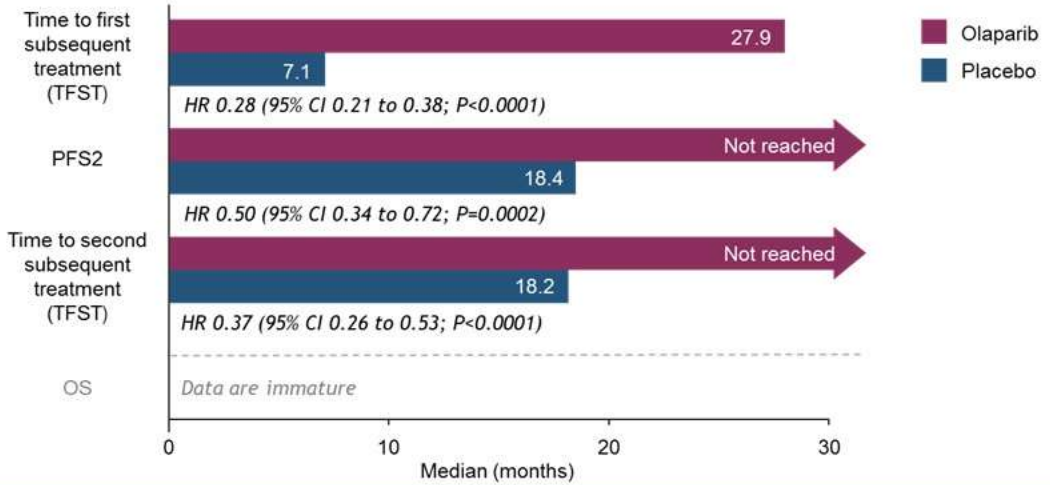
1. Coleman RL, et al. Lancet Oncol. 2017;18:779-791. 2. Aghajanian C, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2039-2045. 3. Aghajanian C, et al. Gynecol Oncol. 2015;139:10-16. 4. Pujade-Lauraine E, et al. J Clin Oncol. 2014;32:1302-1308.

Algoritmus pro použití biologické terapie u rekurentního OC



Maintenance PARP inhibitors in Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA Mutation

Study 19 Olaparib	SOLO2 Olaparib	NOVA Niraparib	ARIEL 3 Rucaparib
N=136	N=295	N=203	N=196
HR 0.18 95% CI 0.10-0.31	HR 0.30 95% CI 0.22-0.41	HR 0.27 95% CI 0.17-0.41	HR 0.23 95% CI 0.16-0.34
4.3 vs. 11.2 mo	5.5 vs. 19.1 mo	5.5 vs. 21.0 mo	5.4 vs. 16.6 mos



SOLO2: Study Design

Eligible patients had:
- Relapsed, high-grade serous or endometrioid ovarian cancer*
- BRCAm
- Received ≥2 previous lines of platinum-based chemotherapy
- Responded to most recent platinum regimen

2:1 randomization

Stratified by:
- Response to previous chemotherapy†
- Length of platinum-free interval‡

Olaparib 300 mg bid

Placebo

Study treatment continued until disease progression§

Primary endpoint
- Investigator-assessed PFS

Time-dependent secondary endpoints
- **Overall survival**
- PFS2
- TFST
- TSST
- TDT
- HRQoL¶

Final analysis

DCO: Feb 3, 2020

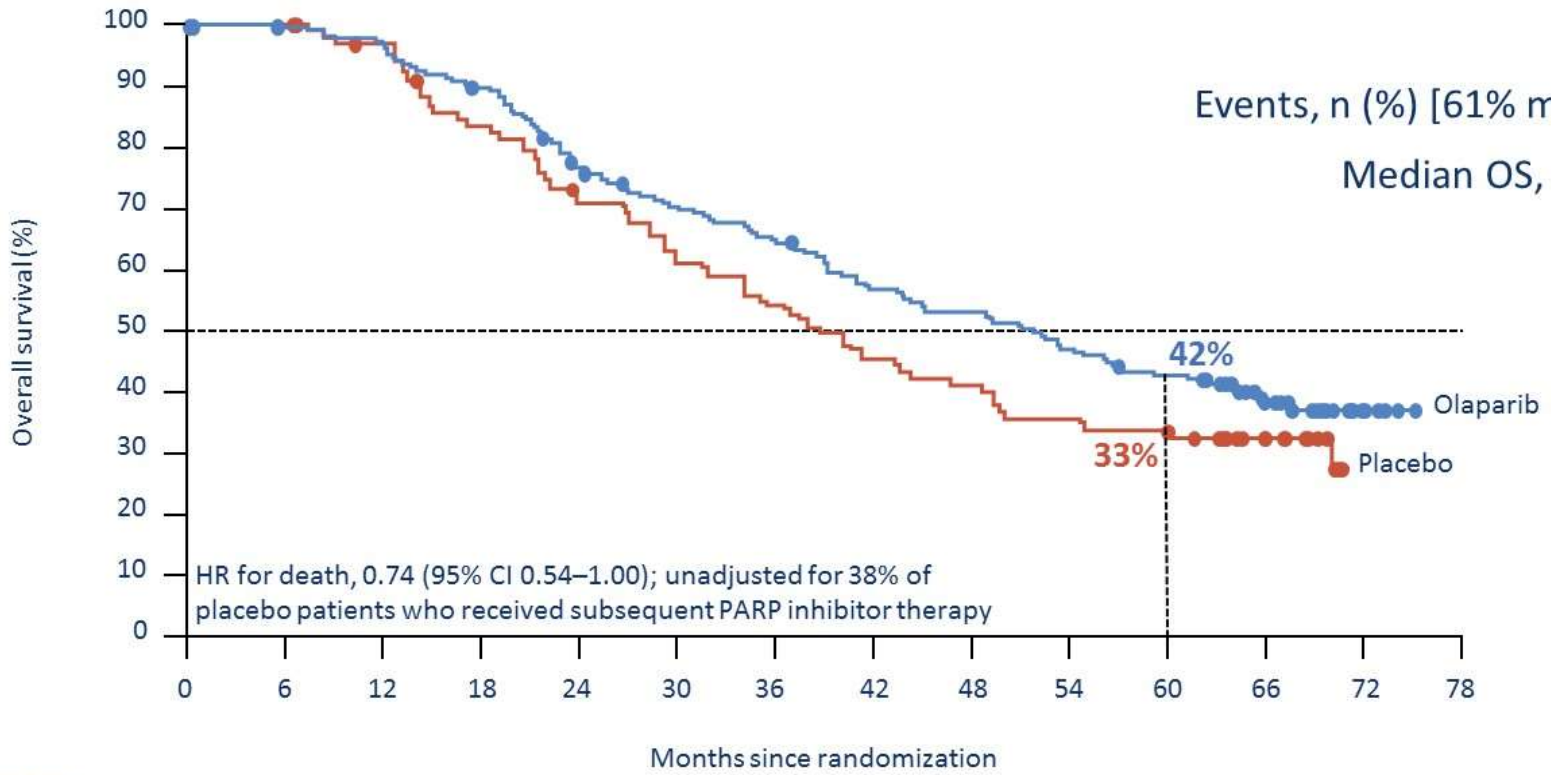
- Planned for **60% data maturity** (~177 events)
- **Prespecified adjusted OS analysis (RPSFT model, re-censored):** to adjust for subsequent PARP inhibitor therapy in placebo group
- ***Post hoc* OS sensitivity analysis (eCRF)**: to correct for patients mis-stratified at randomization
- **Prespecified OS sensitivity analysis**: Myriad gBRCAm subgroup

*Includes primary peritoneal of fallopian tube cancer; †Complete or partial response; ‡>6–12 or >12 months; §Or until discontinuation criteria were met, and treatment could continue beyond progression if the investigator deemed the patient be experiencing benefit; ¶Assessed by the TOI of the FACT-O

eCRF, electronic case report form; gBRCAm, germline BRCA mutation; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; HRQoL, health-related quality of life; PFS2, time to second progression; RPSFT, rank preserving structural failure time model; TDT, time to study treatment discontinuation or death; TFST, time to first subsequent therapy or death; TOI, trial outcome index; TSST, time to second subsequent therapy or death

SOLO2: Final Analysis of OS

Median OS improved by 12.9 months with maintenance olaparib over placebo, despite 38% of placebo patients receiving subsequent PARP inhibitor therapy



	Olaparib (N=196)	Placebo (N=99)
Events, n (%) [61% maturity]	116 (59)	65 (66)
Median OS, months	51.7	38.8
HR 0.74		
95% CI 0.54–1.00; *P*=0.0537		

No. at risk														
Olaparib	196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Placebo	99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

38% of placebo patients and 10% of olaparib patients received subsequent PARP inhibitor therapy*

OS analysis per eCRF in the full analysis set†
HR 0.70 (95% CI 0.52–0.96)

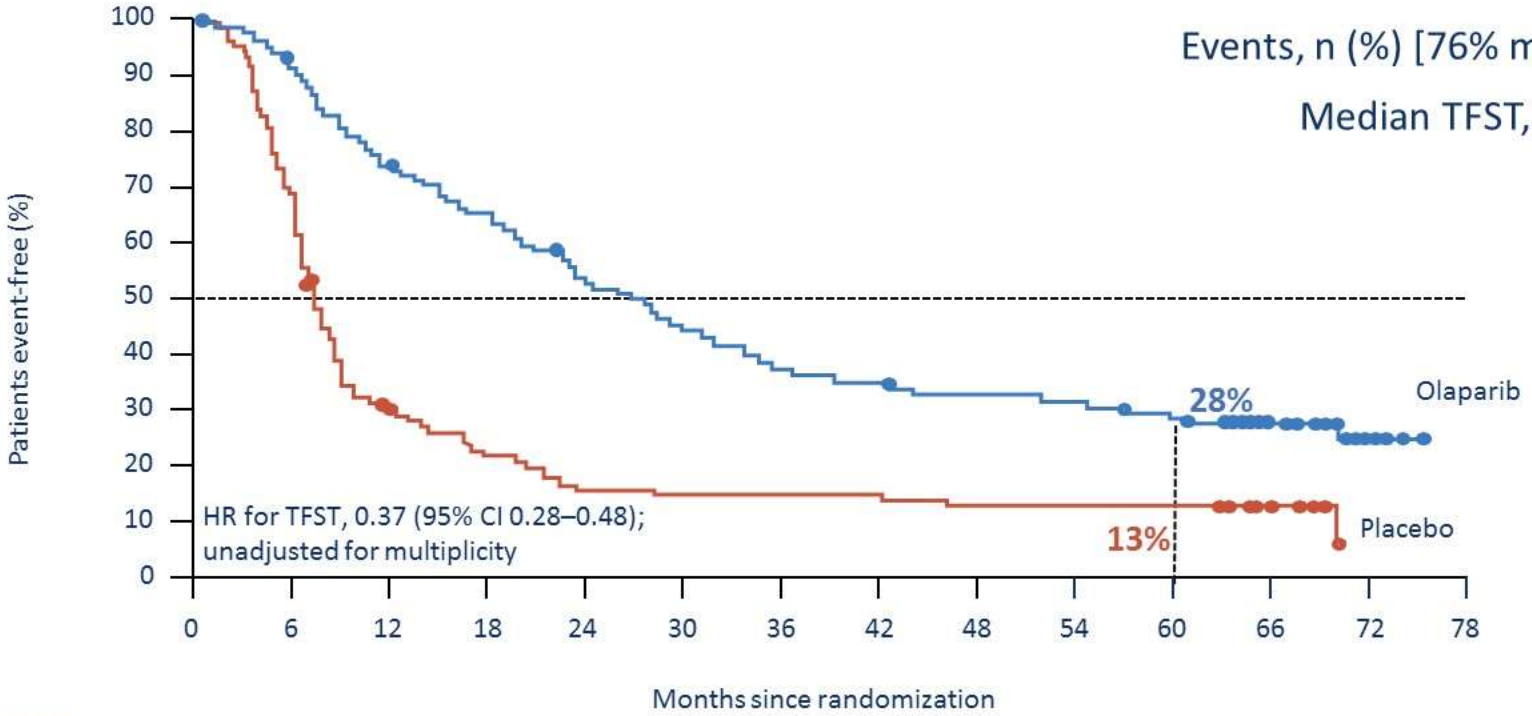
OS analysis in the Myriad gBRCAm subgroup†
HR 0.71 (95% CI 0.52–0.97)

*According to medical review of PARP inhibitor use; †Not adjusted for multiplicity
CI, confidence interval

Slides are the property of the author, permission required for reuse.

SOLO2: Time To First Subsequent Therapy

At 5 years, 28% of olaparib patients vs 13% of placebo patients were alive and had not received subsequent therapy



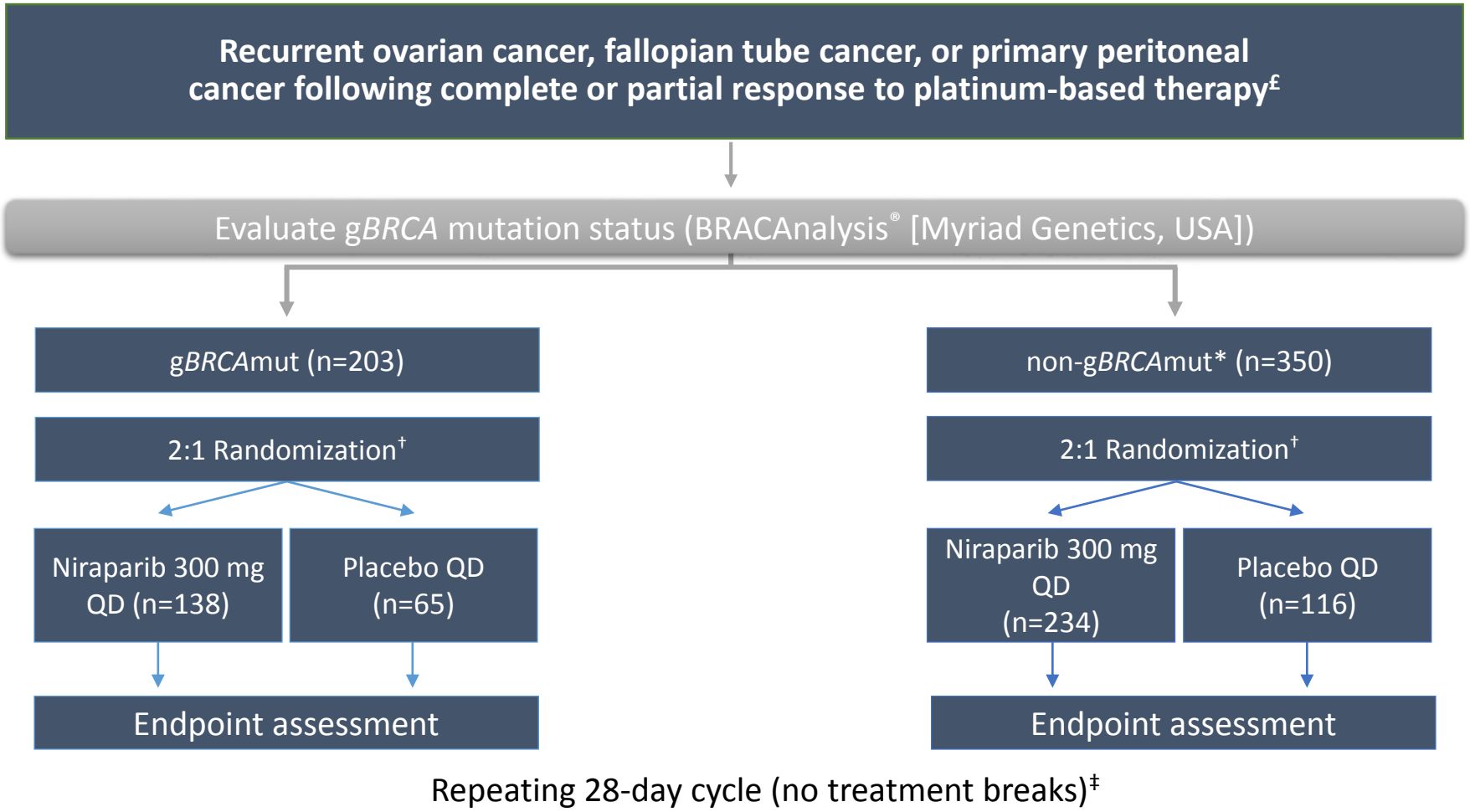
	Olaparib (N=196)	Placebo (N=99)
Events, n (%) [76% maturity]	139 (71)	86 (87)
Median TFST, months	27.4	7.2
HR 0.37		
95% CI 0.28–0.48; *P*<0.0001		

No. at risk

Olaparib	196	176	142	125	101	84	70	66	61	59	52	27	5	0
Placebo	99	67	28	21	15	14	14	13	12	12	12	5	0	0

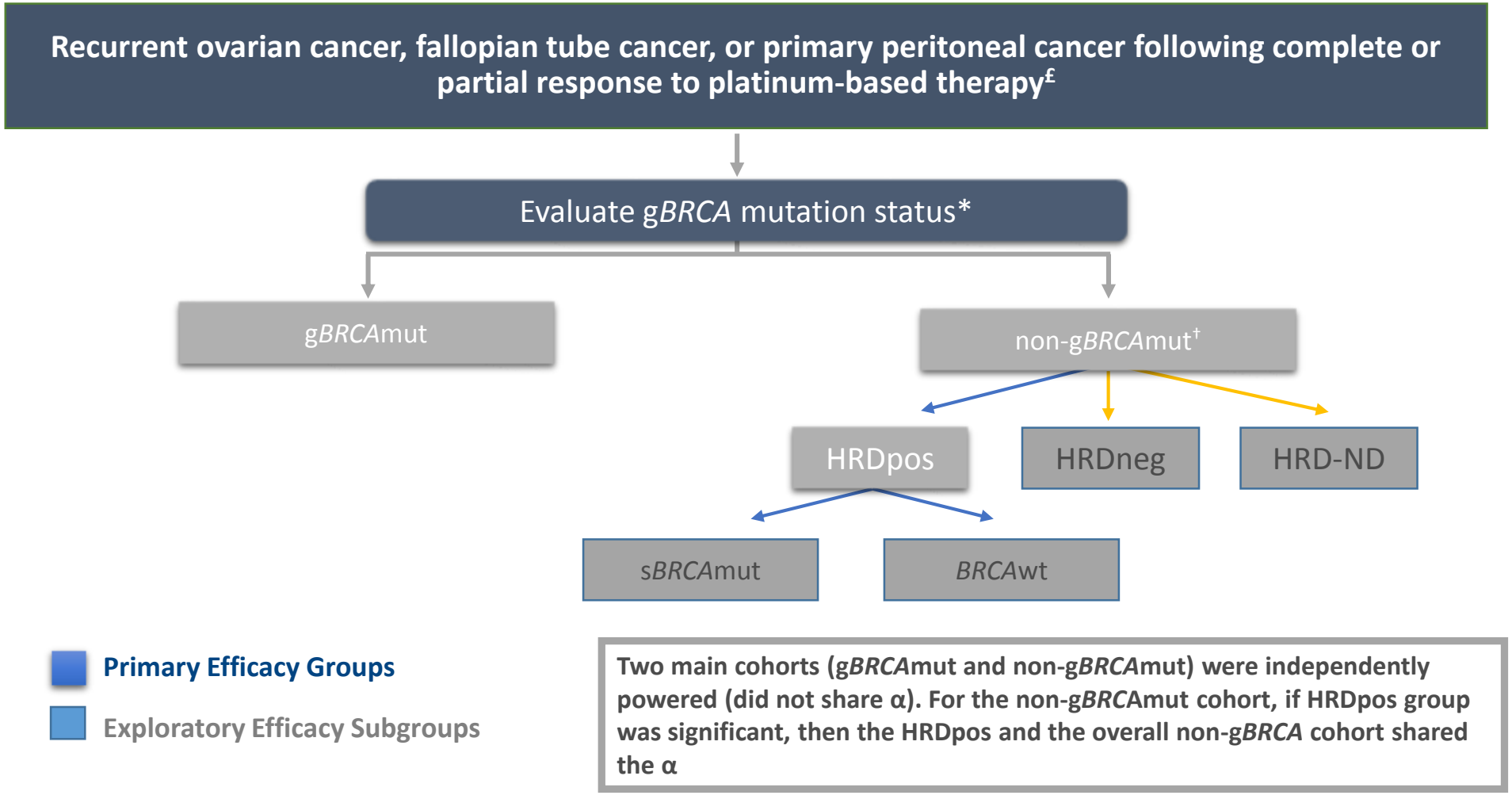
Slides are the property of the author, permission required for reuse.

Design studie NOVA



£Patients who had a complete or partial response to penultimate platinum-based therapy lasting ≥ 6 months; *In the non-g*BRCA*mut cohort, tumors were retrospectively defined as HRD by the myChoice® HRD test (Myriad Genetics); †randomization occurred no later than 8 weeks after completing the last dose of platinum-based therapy and was stratified according to time to progression after the penultimate platinum regimen (6 to <12 months vs ≥12 months), use of bevacizumab in conjunction with the penultimate or last platinum regimen (yes vs no), and best response during the last platinum regimen (complete response vs partial response); ‡patients continued study treatment until disease progression, unacceptable toxicity, death, withdrawal of consent, or loss to follow-up, whichever came first. HRD=homologous recombination deficiency; QD=once daily. Mirza MR et al. *N Engl J Med*. 2016;375:2154-2164.

Design studie NOVA



Two main cohorts (g*BRCA*mut and non-g*BRCA*mut) were independently powered (did not share α). For the non-g*BRCA*mut cohort, if HRDpos group was significant, then the HRDpos and the overall non-g*BRCA* cohort shared the α

£ Patients who had a complete or partial response to penultimate platinum-based therapy lasting ≥ 6 months ; *g*BRCA* mutation status defined by BRACAnalysis® (Myriad Genetics); †in the non-g*BRCA*mut cohort, tumors were retrospectively defined as HRD by the myChoice® HRD test (Myriad Genetics). HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=HRD positive; HRDneg=HRD negative; HRD-ND=HRD status not determined; s*BRCA*mut=somatic *BRCA* mutation; wt=wild-type. Mirza MR et al. *N Engl J Med*. 2016;375:2154-2164.

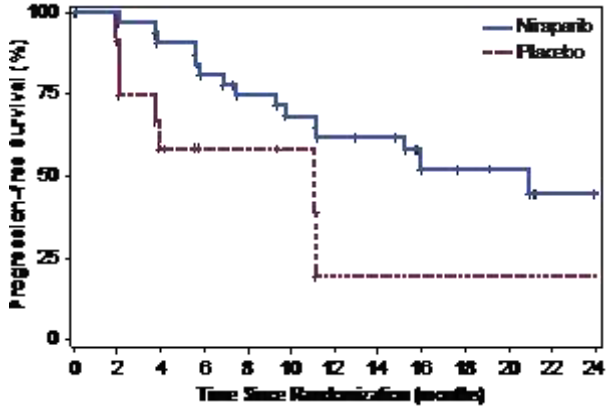
NOVA přehledová analýza: PFS v podskupinách kohorty Non-g*BRCA*mut

Niraparib demonstrated significant benefit in PFS regardless of HRD status

HRD-positive

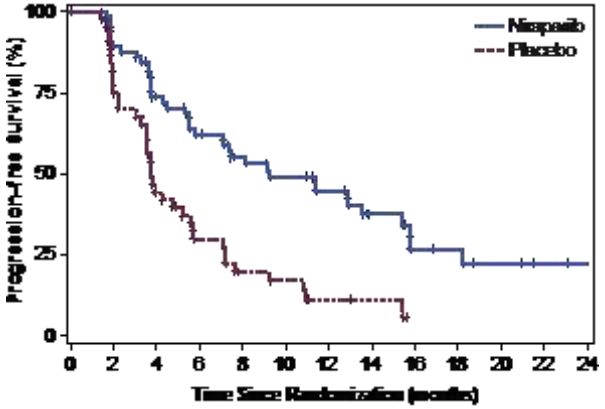
s*BRCA*mut

Treatment	PFS Median (95% CI) (Months)	Hazard Ratio (95% CI) *P* value	% of Patients without Progression or Death	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=35)	20.9 (9.7, NR)	0.27 (0.081, 0.903) *P*=0.0248	62%	52%
Placebo (N=12)	11.0 (2.0, NR)		19%	19%



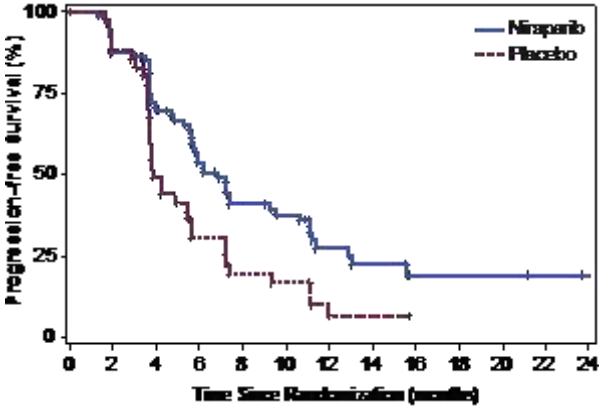
*BRCA*wt

Treatment	PFS Median (95% CI) (Months)	Hazard Ratio (95% CI) *P* value	% of Patients without Progression or Death	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=71)	9.3 (5.8, 15.4)	0.38 (0.231, 0.628) *P*=0.0001	45%	27%
Placebo (N=44)	3.7 (3.3, 5.6)		11%	6%



HRD-negative

Treatment	PFS Median (95% CI) (Months)	Hazard Ratio (95% CI) *P* value	% of Patients without Progression or Death	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=92)	6.9 (5.6, 9.6)	0.58 (0.361, 0.922) *P*=0.0226	27%	19%
Placebo (N=42)	3.8 (3.7, 5.6)		7%	7%



mut=mutation; wt=wild type; HRD=homologous recombination deficiency; CI=confidence interval; NR=not reached.
Mirza MR et al. Presented at European Society for Medical Oncology 2016; Oct. 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.

RECIDIVY OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

Platinum-free interval

Platinum-free interval ***(interval od poslední dávky platinového derivátu do progrese onemocnění)***	**Očekávaná citlivost k léčbě platinovým derivátem**
Progrese v průběhu léčby poslední linií chemoterapie založené na platině či v průběhu jednoho měsíce od poslední dávky platiny	Refrakterní
1–6 měsíců	Rezistentní
6–12 měsíců	Částečně senzitivní
>12 měsíců	Senzitivní

Pignata S. 4th Ovarian Cancer Consensus Conference, June 25–27, 2010
UBC Life Sciences Institute, Vancouver, BC
Stuart GC, et al.Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(4):750-5.

GYNECOLOGIC CANCER INTERGROUP
An Organization of International Cooperative Groups for Clinical Trials in Gynecologic Cancers

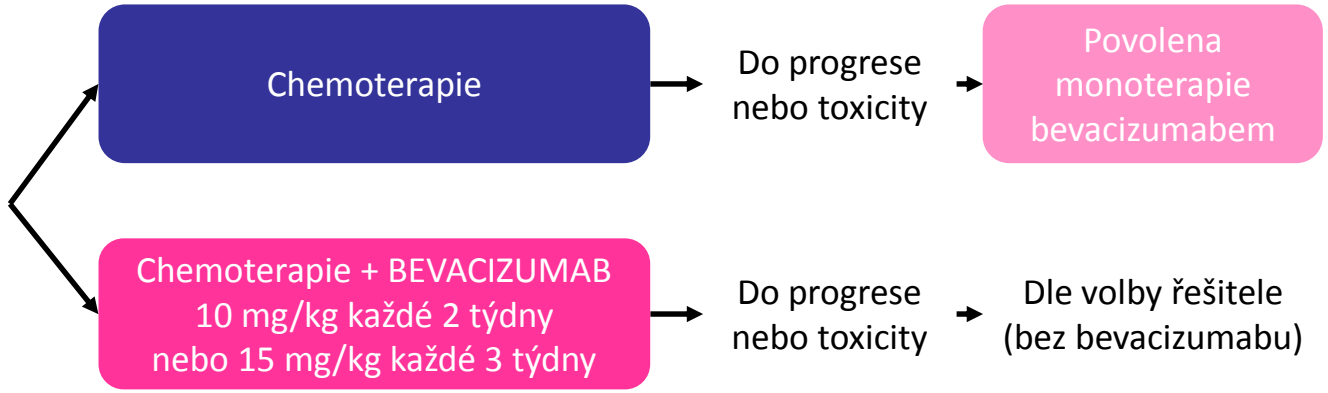
Doporučené režimy u pacientek s platinarezistetním ca ovaria

- A/ gemcitabine 800 mg/m2 i.v. v týdenním režimu (weekly)
- B/ etoposide 50 mg/m2 p.o. 10-14 dnů se 14 denní pauzou (perorální etoposid není t.č. v ČR dostupný)
- C/ liposomální doxorubicin 50 mg/m2 i.v. (interval28 dnů)
- D/ doxorubicin 50 mg/m2 i.v. (interval28 dnů)
- E/ docetaxel 100 mg/m2 i.v. (interval21 dnů)
- F/ paklitaxel 80mg/m2 i.v. v týdenním režimu (weekly)
- G/ topotecan 1,5 mg/m2 i.v. 1.-5. den (interval 28 dnů)

AURELIA: Schéma studie AURELIA

Ovariální karcinom rezistentní k platině[a]

- ≤2 předchozí režimy léčby
- Bez anamnézy obstrukce střeva, břišní píštěle nebo klinické nebo radiologických známek postižení rektosigmoidea



Režimy chemoterapie (volí řešitel):

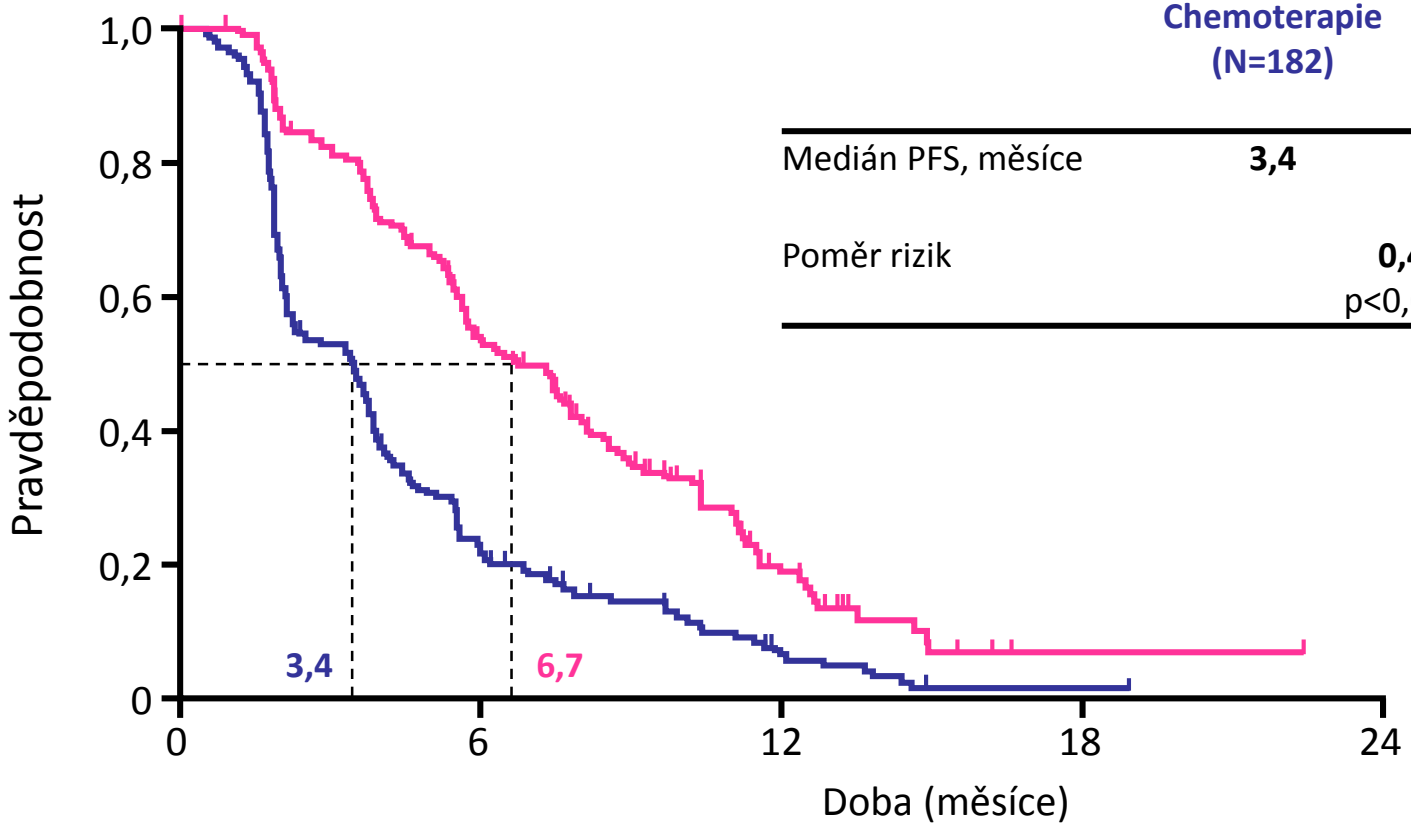
- Paklitaxel 80 mg/m^2 dny 1, 8, 15, 22 každé 4 týdny
- Topotekan 4 mg/m^2 dny 1, 8, 15 každé 4 týdny (nebo 1,25 mg/m^2, dny 1–5 každé 3 týdny)
- Pegylovaný liposomální doxorubicin 40 mg/m^2 každé 4 týdny

Primární cíl:
Přežití bez progrese (PFS) (RECIST v1.0)
Sekundární cíle:

- Četnost odpovědí (ORR)
- Celkové přežití (OS) (po úmrtí 70 %)
- Kvalita života
- Bezpečnost a snášenlivost

Witteveen, ECC 2013

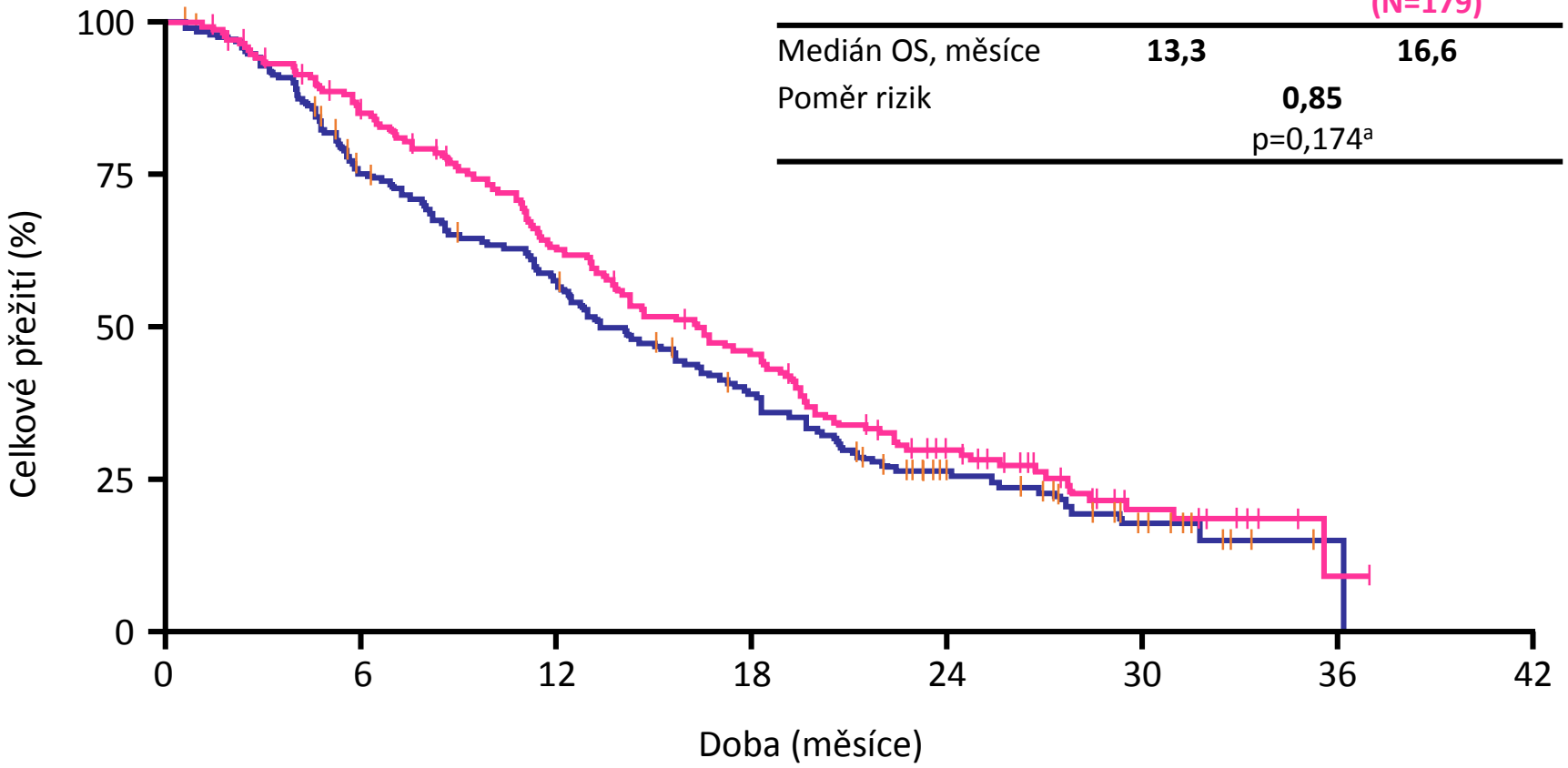
Aurelia: Přežití bez progrese



	Chemoterapie (N=182)	Bevacizumab + chemoterapie (N=179)
Medián PFS, měsíce	**3,4**	**6,7**
Poměr rizik	**0,48** p<0,001[a]	

Witteveen, ECC 2013

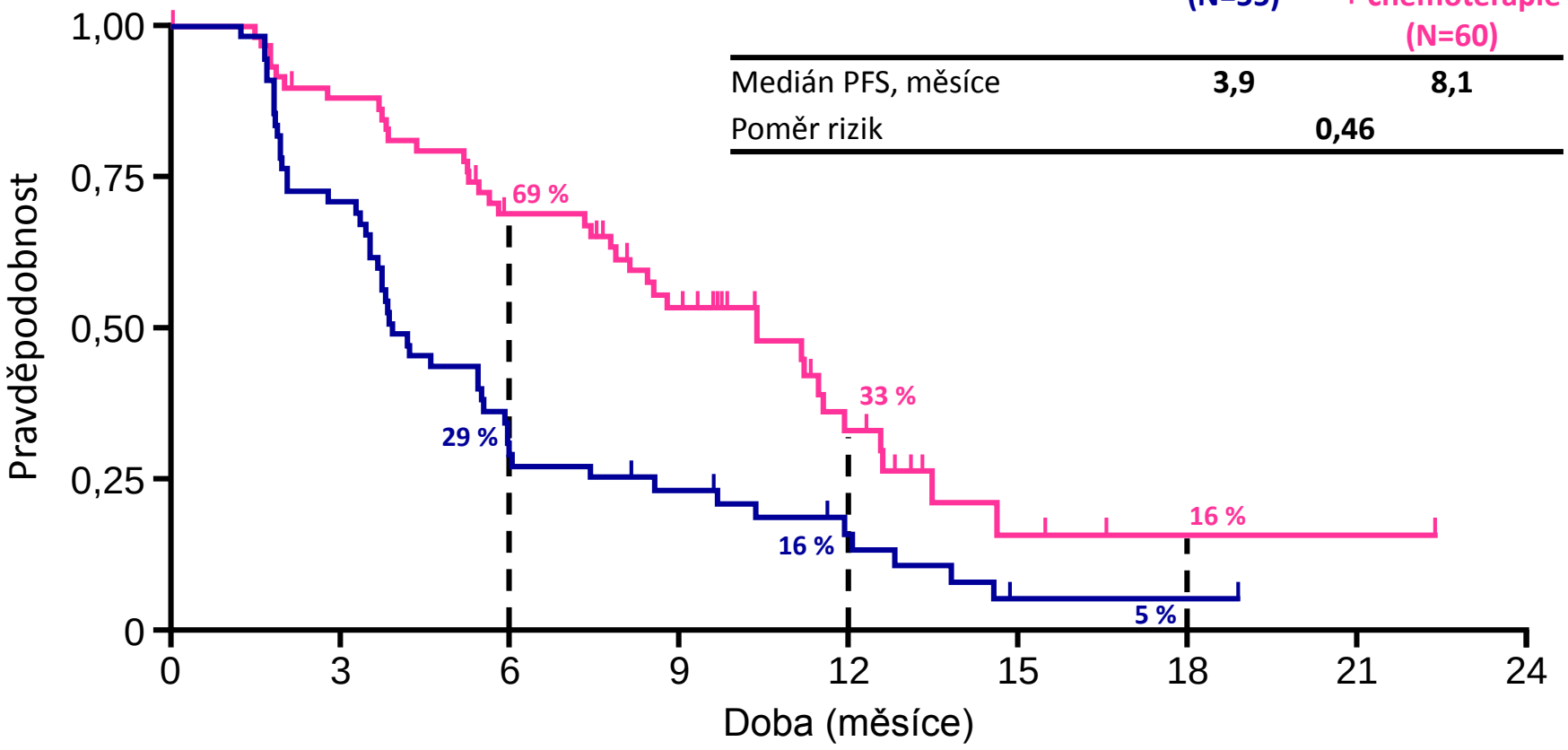
Aurelia: Celkové přežití – všechny pacientky



	Chemoterapie (N=182)	Bevacizumab + chemoterapie (N=179)
Medián OS, měsíce	**13,3**	**16,6**
Poměr rizik	**0,85** p=0,174[a]	

Witteveen, ECC 2013

Aurelia: Přežití bez progrese – paklitaxel

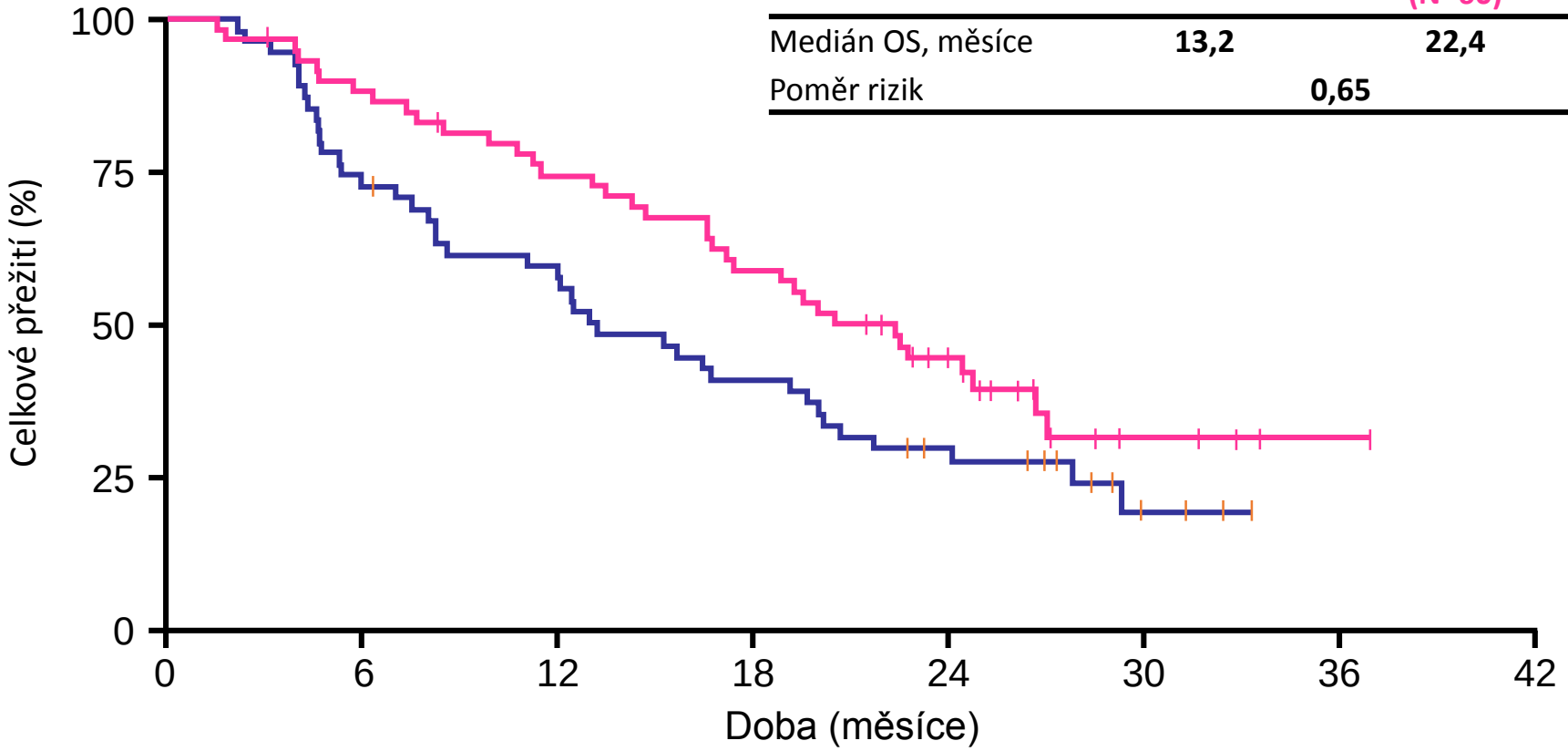


	Chemoterapie (N=55)	Bevacizumab + chemoterapie (N=60)
Medián PFS, měsíce	**3,9**	**8,1**
Poměr rizik	**0,46**	

Poveda et al. ESMO 2012

Aurelia: Celkové přežití – paklitaxel

	Chemoterapie (N=55)	Bevacizumab + chemoterapie (N=60)
Medián OS, měsíce	**13,2**	**22,4**
Poměr rizik	**0,65**	



Witteveen, ECC 2013

Možnosti terapie v praxi

Olaparib :

již schváleno v ČR

v monoterapii k udržovací léčbě pacientek s **relabujícím** high-grade serózním epiteliálním nádorem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým na léčbu deriváty platiny. Pacientky musí mít prokázanou mutaci BRCA1/2 a ECOG 0-1. Pacientky musí být předléčeny minimálně dvěma platinovými režimy, přitom poslední podaná léčba derivátem platiny musí vést k léčebné odpovědi (tj. k dosažení úplné či částečné remise). Udržovací léčba olaparibem musí být zahájena do 8 týdnů po poslední dávce platinového derivátu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění.

v monoterapii k udržovací léčbě pacientek s high-grade serózním epiteliálním nádorem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem s BRCA 1/2 mutací (zárodečnou a/nebo somatickou) s odezvou (úplnou nebo částečnou) po dokončení chemoterapie **první linie na bázi platiny**

Čekáme na schválení v ČR a schváleno EMO-u

Lynparza v kombinaci s bevacizumabem je indikována pro:
udržovací léčbu pacientek s pokročilým (FIGO stupně III a IV) high –grade epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem, které dosáhly odpověď (úplnou nebo částečnou) po první linii chemoterapie na bázi platiny, a které mají potvrzený deficit homologní rekombinace (HRD) definovaný buď mutací BRCA 1 / 2 a / nebo genomovou nestabilitou

Možnosti terapie v praxi

Schválení EMO-u, v ČR neschváleno

Niraparib - Zejula

V plánu registrace udržovací léčby v 1.linii platina-senzitivního ovariálního karcinomu - nezávisle na mutacích (jak u BRCA mutovaných tak u BRCA wild type, HRD pozitivní i HRD negativní) V první linii bude již individuální iniciální dávkování podle váhy (do 77 kg iniciální dávka 200 mg/den, nad 77 kg iniciální dávka 300 mg), a počtu trombocytů (do 150 000 trombocytů/ul iniciální dávka 200mg/den, nad 150 000 trombocytů/ uL – iniciální dávka 300 mg/kg)

Již EMO-u schváleno, v ČR neschváleno

Rucaparib - Rubraca

je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high-grade epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem, které dosáhly odpověď (úplnou nebo částečnou) na chemoterapii na bázi platiny

je indikován jako monoterapie u dospělých pacientek s progredujícím nebo relabujícím platina senzitivním high-grade epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárním peritoneálním tumorem s BRCA 1 /2 mutací (zárodečnou a / nebo somatickou), které byli léčeny dvěma nebo více linie chemoterapie na bázi platiny a které nejsou schopné tolerovat další chemoterapii na bázi platiny

Možnosti terapie v praxi

Bevacizumab :

schváleno v ČR

- v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stádia IV dle FIGO nebo stádia III u neoperovaných pacientů nebo stádia III s větším než 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientek se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině (tj. u kterých došlo k progresi do 6 měsíců po ukončení terapie na bázi platiny), které **nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a nebyly dosud léčeny bevacizumabem** nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Léčba je hrazena do progrese onemocnění

DĚKUJI ZA POZORNOST