

Antibióticos antitumorales

Inhibidores de PARP

Rufino Caminos
Oncólogo Clínico
Córdoba, Argentina
21 de Noviembre de 2014

Introducción

- Conocimiento de la medicación oncológica es fundamental.
- Manejo de toxicidades es trascendente.

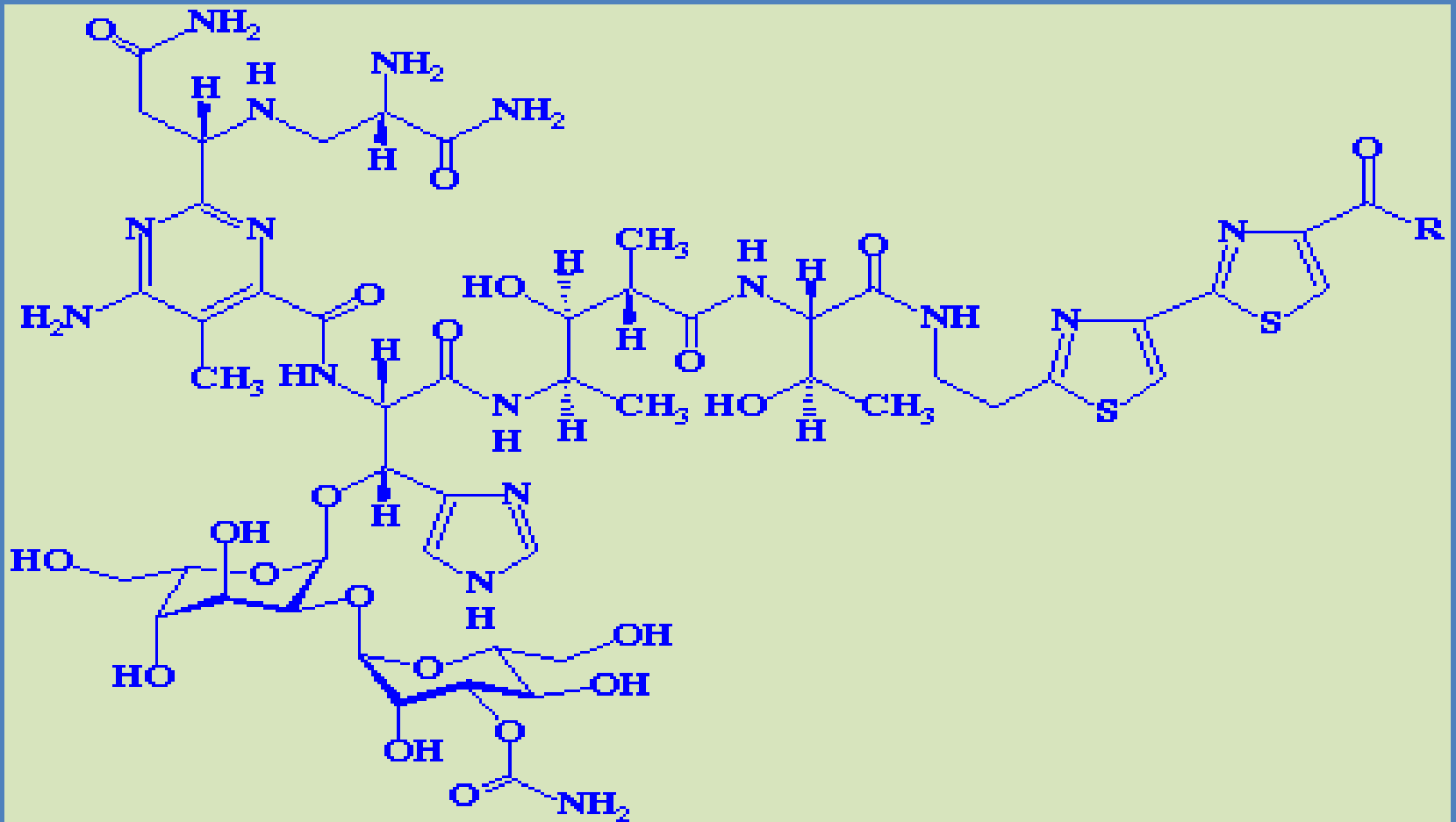
Bleomicina

Bleomicina

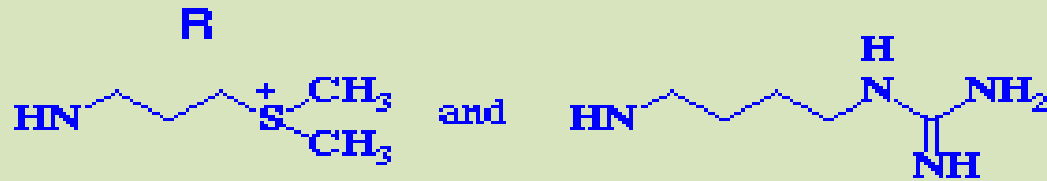
- Phleomicina fue descubierta en 1956 por Hamao Umezawa.
- Exhibía buen efecto terapéutico pero nefro tóxico (en perros).
- Mientras se buscaban antibióticos similares, se descubrió la BLEOMICINA.
- Mostraba hepatotoxicidad reversible, pero no nefro toxicidad.

Bleomicina

- Sulfato de Bleomicina está **compuesto por una mezcla de antibióticos** glicopéptidos antineoplásicos (**bleomicina A₂ y bleomicina B₂**) **aislados del cultivo del hongo Streptomyces verticillus.**
- Tiene **un extremo que se une al ADN** y un **extremo opuesto que se une a Hierro.**
- Sus **efectos citotóxicos dependen** de la **formación de radicales libres de oxígeno**, los que causan **rupturas de hebra (simple y doble) de ADN.**
- El daño en el ADN requiere de ión Hierro redox-activo en presencia de oxígeno.

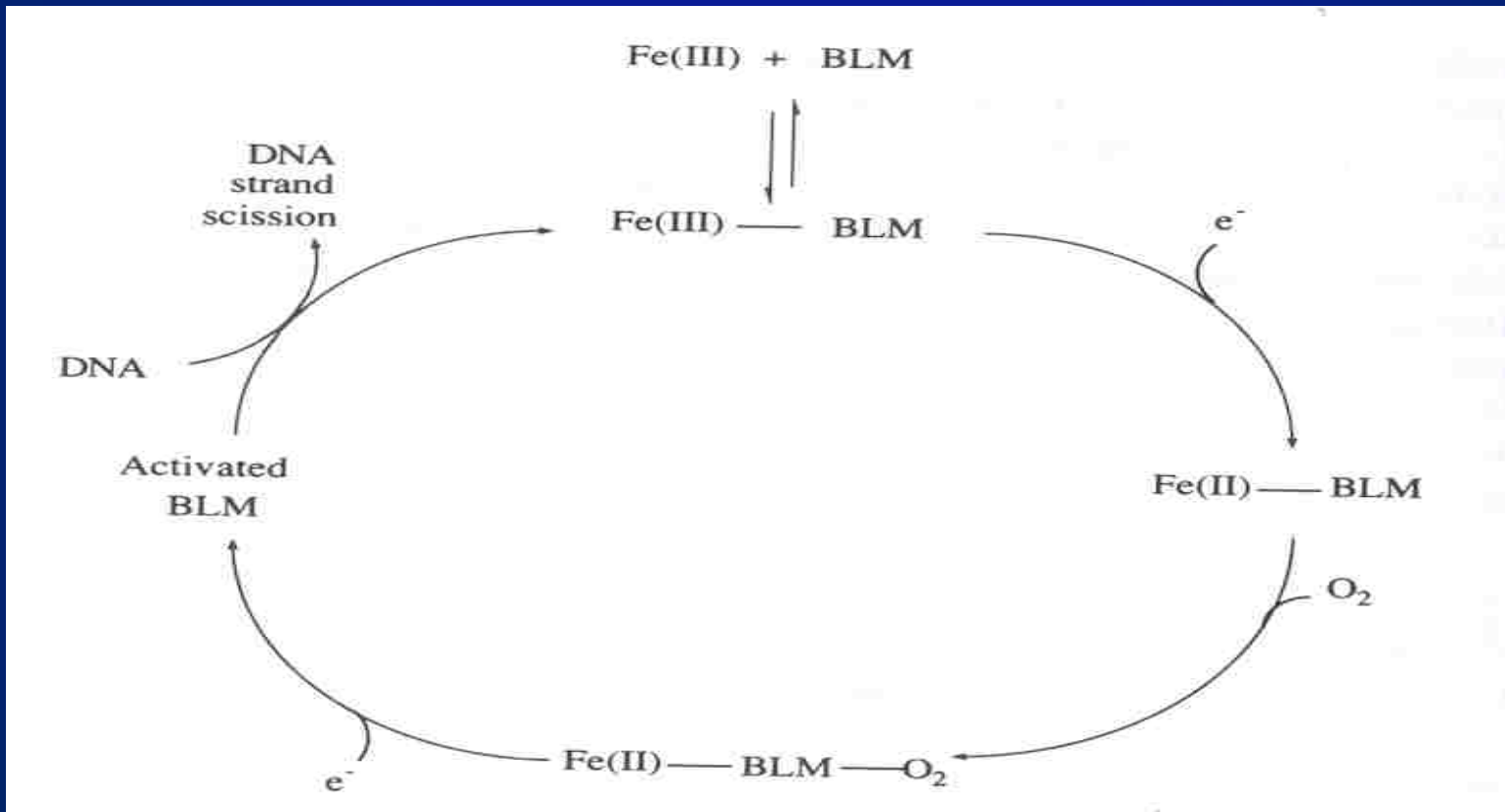


Bleomycin
(A₂, B₂)



Bleomicina

- Quela hierro y se une a moléculas de O_2 para determinar su forma activa.



Bleomicina

- Además **media la degradación oxidativa de la mayoría del ARN** celular.
- Sus efectos son ciclo celular específicos, en las fases G2 y M.
- **3 mecanismos de resistencia** son reconocidos:
 - ✓ **Aumento de la inactivación** de la droga **por la** enzima **Bleomicina-hidrolasa**.
 - ✓ **Aumento de la expresión de enzimas reparadoras de ARN**.
 - ✓ **Disminución de la acumulación** de la droga alterando su incorporación celular.

Bleomicina

- Se utiliza actualmente para el tratamiento de LH, LNH, tumores germinales, tumores epidermoides de CyC, tumores escamosos de piel, cervix, vulva y pene.
- Además de ser un agente esclerosante para el control de derrame pleural y ascitis maligna.

Bleomicina

- Pobre biodisponibilidad oral. **Se administra EV** o IM.
- Vida media de distribución de 10-20'. Vida media terminal de 3hs.
- Absorción rápida por vía IM. 45-55% de lo administrado intracavitario pasa a circulación general.
- **Eliminación principal renal. 60-70%** de lo administrado se excreta sin cambios.

Bleomicina-toxicidades

- Se requiere **reducción de dosis con CLEAR CREAT <25-35ml/min.**
- **Toxicidad pulmonar es la limitante de dosis.**
- **Induce neumonitis en el 10%** (18% en LH).
Está relacionada con la dosis acumulada de la droga recibida.
- Mayor riesgo en >70 años y con dosis mayores a 400 unidades.

Bleomicina-toxicidades

- Pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, radioterapia previa de tórax y exposición a altas concentraciones de O₂ inspirado.
- Uso aumentado G-CSF se asocia a infiltrado de neutrófilos activados a lo largo de la lesión pulmonar.
- Tos, disnea, rales, infiltrado en Rx.
- Prueba de función pulmonar es el monitoreo más sensible. Descenso del 15% de la capacidad de difusión de CO₂ o capacidad vital, merecen discontinuar la droga.

Bleomicina-toxicidades

- Hipersensibilidad idiosincrática, **toxicidad mucocutánea** (la **hidrolasa tiene baja concentración en pulmones y piel**) .
- Mielo supresión, leve.
- **Eventos vasculares** (IAM, ACV, Raynaud).

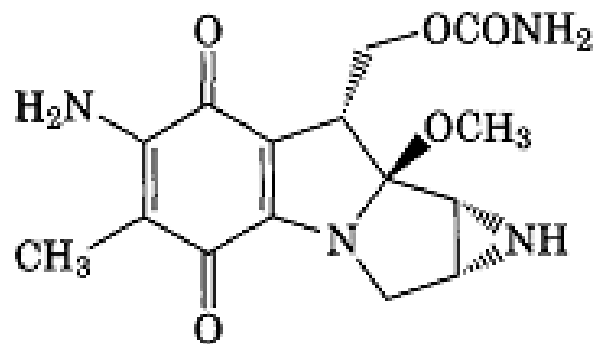
Mitomicina

Mitomicina

- Es un **antibiótico antitumoral** producido por *Streptomyces caespitosus*.
- Agente electrofílico que **actúa durante la fase S** del ciclo celular.
- Con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, **forma puentes inter e intracatenarios** en la doble hélice de **ADN**.
- **Alterando los** procesos de **transcripción y replicación del ADN**.

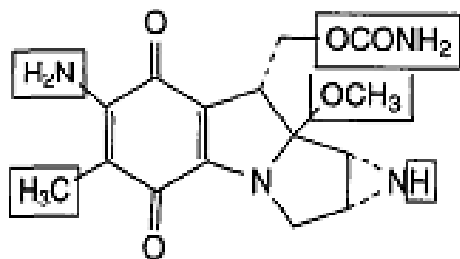
Mitomicina

- Administración **EV**.
- Amplia distribución (músculo, corazón, pulmón, orina, bilis y líquido ascítico). No atraviesa BHE.
- **Profármaco**. Es rápidamente **metabolizado en hígado** y otros tejidos.
- **Eliminación por filtrado glomerular** (10% inalterado en orina), detectado en bilis y heces.
- La concentración en bilis puede superar a la plasmática.

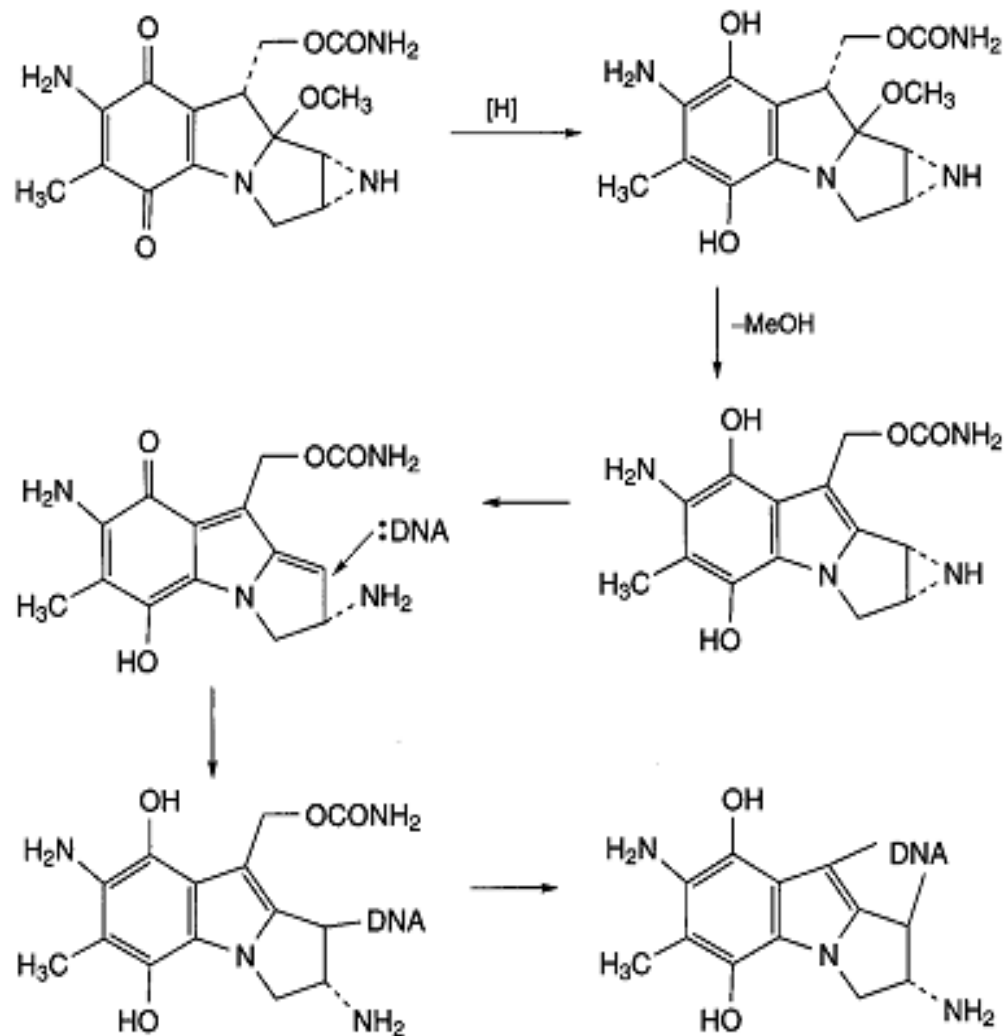


Mitomicina

Streptomyces caespitosus



The "boxed" functional groups can be changed with retention of significant biological activity. Not all such changes, however, are successful.



Reductiva activación y bi-alkilación del AND por Mitomicina

Mitomicina

- Se **utiliza** actualmente para el tratamiento de tumores de estómago, páncreas, **ano**, **epidermoides de CyC**, CPNCP.
- Además para el tratamiento de **lesiones superficiales de vejiga** (intravesical).

Mitomicina. Efectos adversos

- **Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis.** Depresión medular **severa** (nadir a las **3-4 semanas**).
- **Es acumulativa.** La recuperación es lenta (6-8 semanas), y a veces es irreversible. La anemia puede aparecer después del 3er o 4to ciclo.

Mitomicina. Efectos adversos

- **Gastrointestinales**: Las náuseas y vómitos cuando se usa a altas dosis. Es **frecuente la estomatitis**.
- **Cardiotoxicidad**: Puede aparecer varios meses después de finalizar el tratamiento. Realizar **ecocardiograma a los 3, 6,12 meses del fin del mismo**.

Mitomicina. Efectos adversos

- **Alopecia frecuente**. Eritema palmar descamativo (vía intravesical).
- Cistitis (vía intravesical), nefrotoxicidad.
- Síndrome urémico hemolítico (anemia hemolítica microangiopática, glomerulonefritis, necrosis tubular).
- Flebitis química, celulitis por extravasación.
- Neumonitis intersticial, fibrosis crónica.

Mitomicina. Efectos adversos

- Otros:
 - ✓ Fiebre.
 - ✓ Cefalea.
 - ✓ Visión borrosa.
 - ✓ Confusión, somnolencia, síncope, fatiga.
 - ✓ Edema, tromboflebitis.
 - ✓ Hematemesis, diarrea.

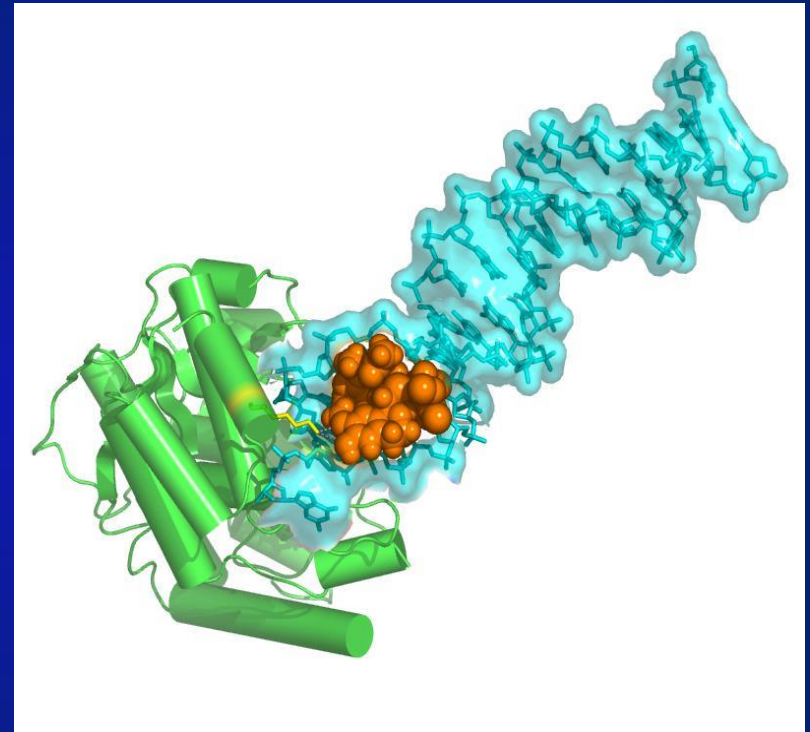
Trabectedina

Trabectedina

- Yondelis; ecteinascidin 743; ecteinascidin-743; ET 743; ET-743; NSC 684766.
- Es una tetrahidroisoquinolina alcaloide.
- Se **une al ADN**, interfiriendo con los factores de transcripción y las proteínas reparadoras de ADN.
- Aprobado para **2da y 3era línea** de tratamiento en **Sarcomas de partes blandas** y, en combinación, para **2da línea de Ca ovario**.

Mecanismo de acción

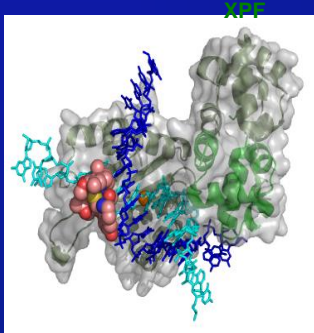
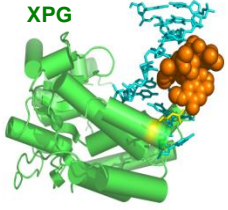
- Se **une covalentemente al ADN** (N2 de guanina).
- Interactúa con la endonucleasa XPG.
- Formando un complejo ternario citotóxico (ADN-Yondelis-XPG) **determinando ruptura de ADN.**



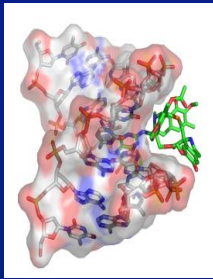
ADN(azul), Yondelis (naranja) y XPG (verde)

- **Afecta la replicación y la transcripción celular. Induciendo apoptosis**

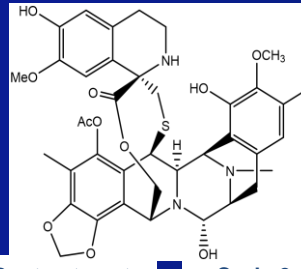
Trabectedina



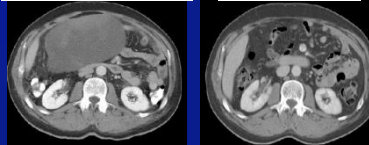
Altera la reparación de ADN



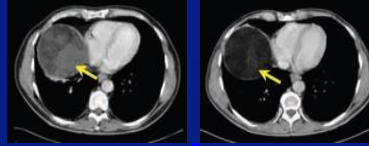
Distorsión de ADN



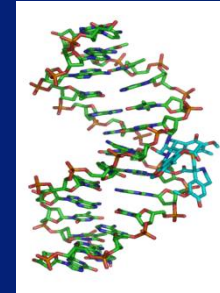
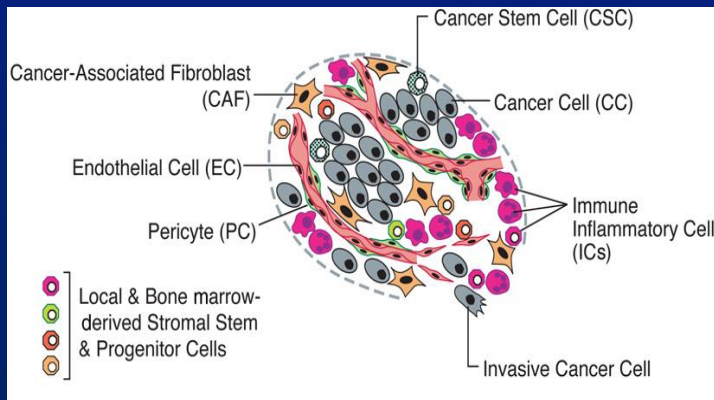
Pre-treatment Cycle 3



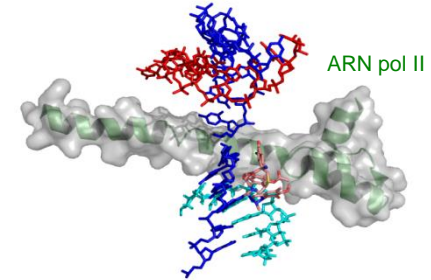
Pre-treatment Cycle 2



Microambiente tumoral



Altera la disposición de las bases



Inhibe la transcripción

Trabectedina-Efectos adversos

- Elevación de CPK, Creatinina, GOT, GPT, GAMA GT, F Alcalina.
- Dsiminución de albúmina.
- Neutropenia, plaquetopenia, anemia.
- Cefalea, náuseas, vómitos, constipación, anorexia, fatiga.

Trabectedina-Beneficio en Sarcomas

- **Liposarcoma - leiomiosarcoma**
- **Leiomiosarcoma Uterino.**
- **Histiocitoma fibrosos maligno/ Sarcoma Pleomorfico**
- **Fibrosarcoma**
- **Hemangiopericitoma Meningeo.**
- **Fibroso tumoral solitario.**
- **Sarcomas relacionados con Translocación (SRT)**
 - Liposarcoma mixoide
 - Sarcoma sinovial
 - Sarcoma alveolar
 - Tumor de cél pequeñas redondas,
Desmoplasico
 - Sarcoma estroma endometrial

STS-201

Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules

From the Ludwig Center at Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA; Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, CA; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; Department of Internal Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Michigan, MI; Memorial Sloan-Kettering Cancer

George D. Demetri, Sant P. Chawla, Margaret von Mehren, Paul Ritch, Laurence H. Baker, Jean Y. Blay, Kenneth R. Hande, Mary L. Keohan, Brian L. Samuels, Scott Schuetz, Claudia Lebedinsky, Yusri A. Elsayed, Miguel A. Izquierdo, Javier Gómez, Youn C. Park, and Axel Le Cesne

Mayor control tumoral en:

- Leiomyosarcoma (LMS) 56%
- Liposarcoma (LPS) 40%

Sarcoma avanzado

- Trabectedina: 1.5 mg/m² 24hs c/3 semanas
- Trabectedina: 0.58 mg/m² 3hs semanal 3/4

- 260 ptes
- 66% leiomyosarcomas / 34% liposarcomas
- **Progresión a antraciclinas e ifosfamida.**
- 2/3 recibieron agentes adicionales (Gem, 32%; docetaxel, 24%....)

A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1,132 patients with solid tumors treated in phase II clinical trials

Axel Le Cesne · Alejandro Yovine · Jean-Yves Blay · Suzette Delalogue · Robert G. Maki · Jean-Louis Misset · Pilar Frontelo · Antonio Nieto · Juhui James Jiao · George D. Demetri

Trabectedina

NCI-CTC	Total (n=1,132)		
	1/2	3	4
↑ GPT (91%)	47	37.1	6.9
↑ GOT (85%)	56	26.5	2.8
↑ FAL (56%)	53	2.7	0.3

Transaminasas se elevan la 1er semana y tienden a disminuir .

NCI-CTC	Total (n=1,132)		
	1/2	3	4
Neutropenia (69%)	33	19.3	16.9
Plaquetopenia (69%)	26.2	8.2	1.9

Neutropenia febril rara (1.9%)
Discontinuación por neutropenia: 4.2%
Soporte con G-CSF : 9.8%

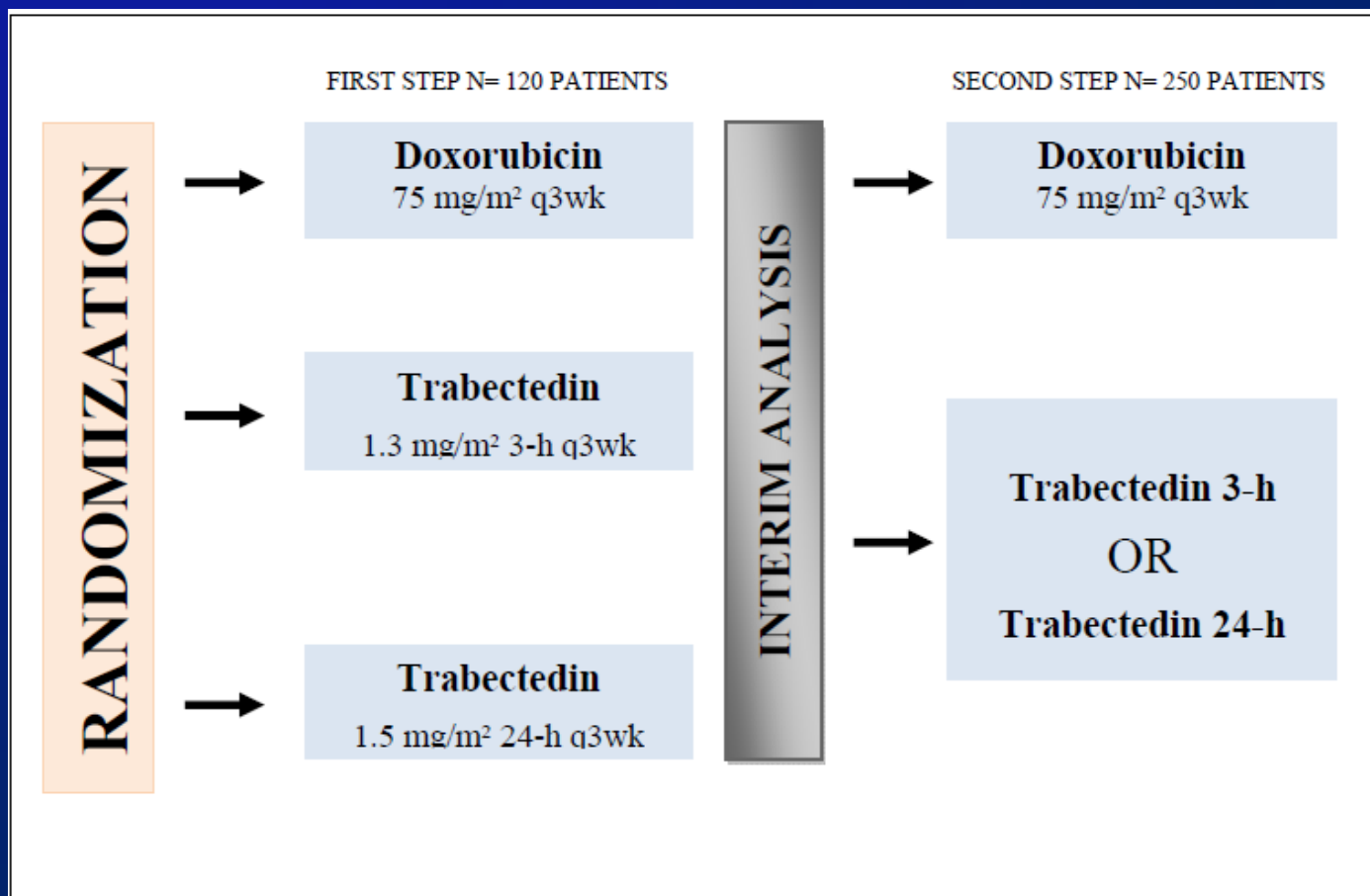
Alopecia (3.7%), Toxicidad renal (2.4%),
Eventos cardíacos (1.5%)

Muertes: 15/1132 ptes (1.3%)

Trabectedina

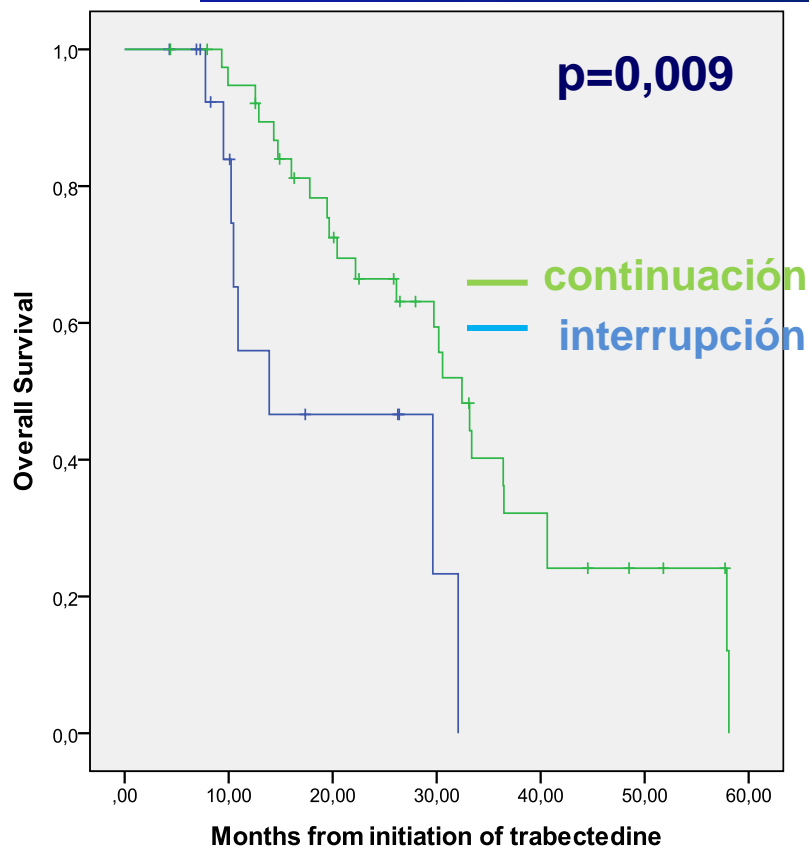
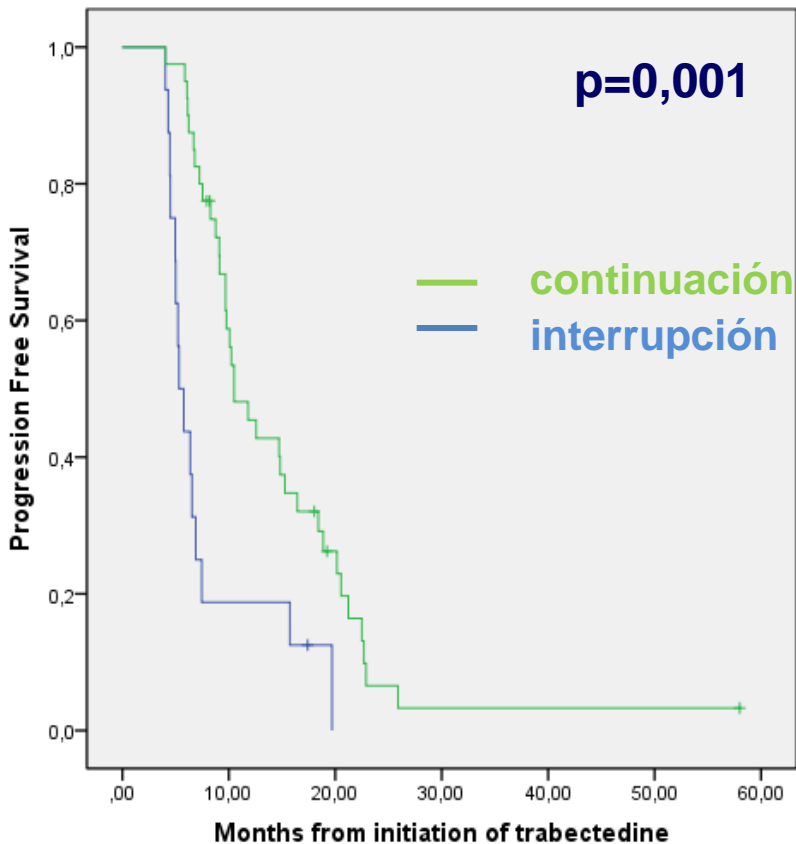
	Semanal 3hs n=130	c/3 semanas 24hs n=130
Duración de tratamiento (semanas)	11.5	15.4
Ciclos (rango)	2 (1 – 21)	5 (1 – 37)
Ptes con 7 ó más ciclos	19%	38%
Intensidad de dosis	86%	81%

Estudio Fase 3 comparativo de trabectedina (3hs ó 24hs) y doxorubicina. Sarcoma avanzado



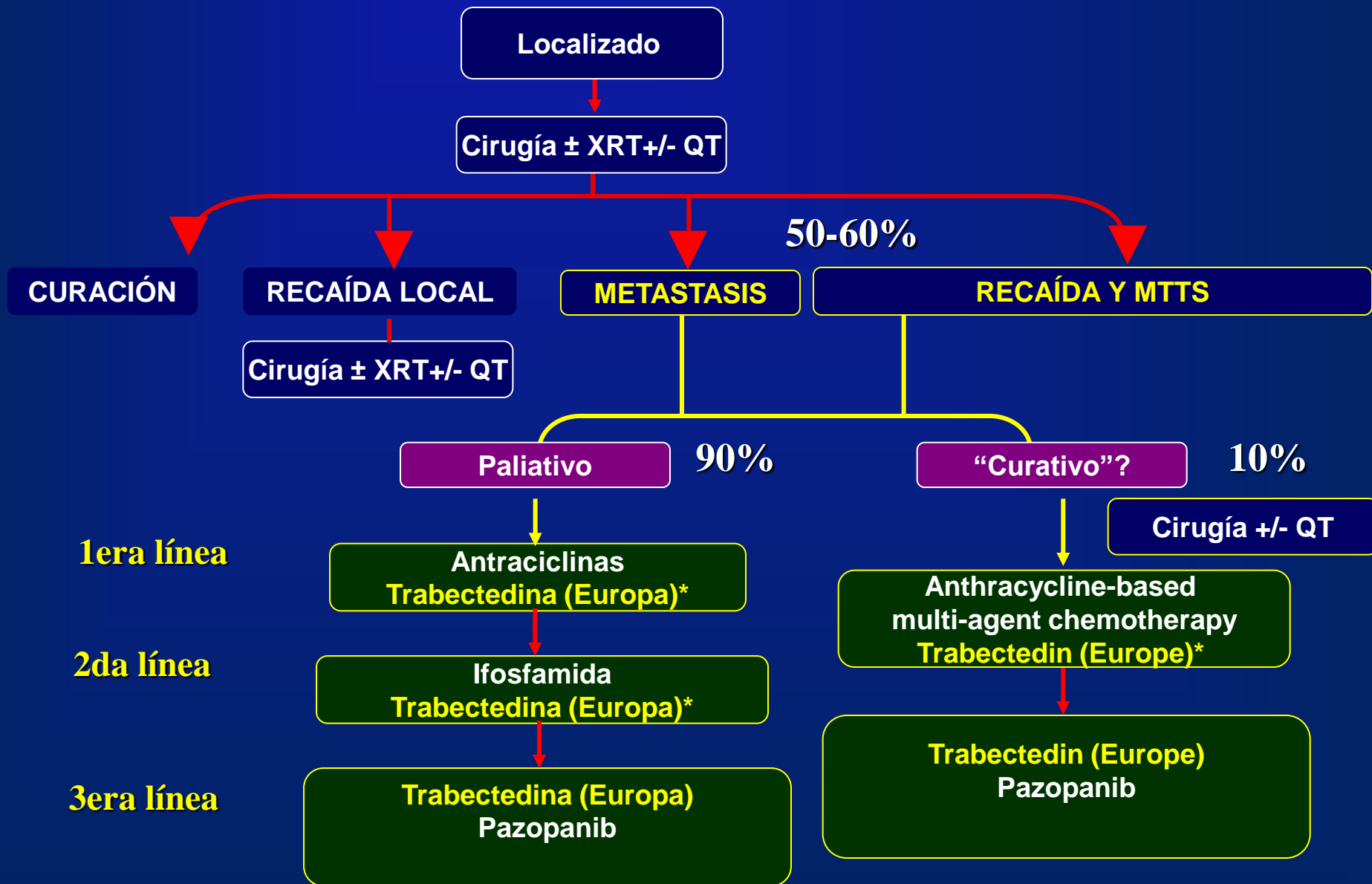
End-point: SLP

Trabectedina-Mantenimiento



N=56, interrupción vs continuación de 6 ciclos

Algoritmo de tratamiento de Sarcomas



Trabectedina-Ca ovario

VOLUME 23 · NUMBER 9 · MARCH 20 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Trabectedin for Women With Ovarian Carcinoma After Treatment With Platinum and Taxanes Fails

Cristiana Sessa, Filippo De Braud, Antonella Perotti, Jean Bauer, Giuseppe Curigliano, Cristina Noverasco, Flavia Zanaboni, Luca Gianni, Silvia Marsoni, José Jimeno, Maurizio D'Incalci, Elisa Dall'ó, and Nicoletta Colombo

- 59 ptes (30 sensibles-29 resistentes)
- Progresados a platino y taxanos.
- Trabectedina 3hs c/3 semanas.

Pacientes

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	No. of Patients	%
No. of patients treated	59	
Age, years		
Median	57	
Range	28-81	
EGOG performance status		
0	50	85
1	8	13
Unknown	1	2
Histologic type		
Serous or papillary	38	64
Endometrioid	9	15
Poorly differentiated	5	9
Other	7	12
Prior treatment		
1 prior treatment	37	63
≥ 2 prior treatments	22	37
Patient category		
Platinum sensitive	29	
6- to 12-month PFI	15	52
> 12-month PFI	14	48
Platinum resistant	30	
PD while receiving therapy	7	23
NC while receiving therapy	4	13
< 6-month PFI	19	64

Toxicidad

Table 3. Main Toxicities per Patient (worst CTC Grade) of Trabectedin at 1,300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

Toxicity	No. of Assessable Patients	No. of Cycles	Patients With CTC Grade							
			1		2		3		4	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Asthenia	41	191	11	27	18	44	3	7	—	—
Nausea and vomiting	41	191	16	39	14	34	2	5	—	—
Neutropenia	41	168	7	17	11	27	7	17	10	24
Thrombocytopenia	41	168	8	19.5	1	2.5	2	5	1	2.5

Eficacia

Table 4. Antitumor Activity of Trabectedin by Response to Prior Platinum and Taxane

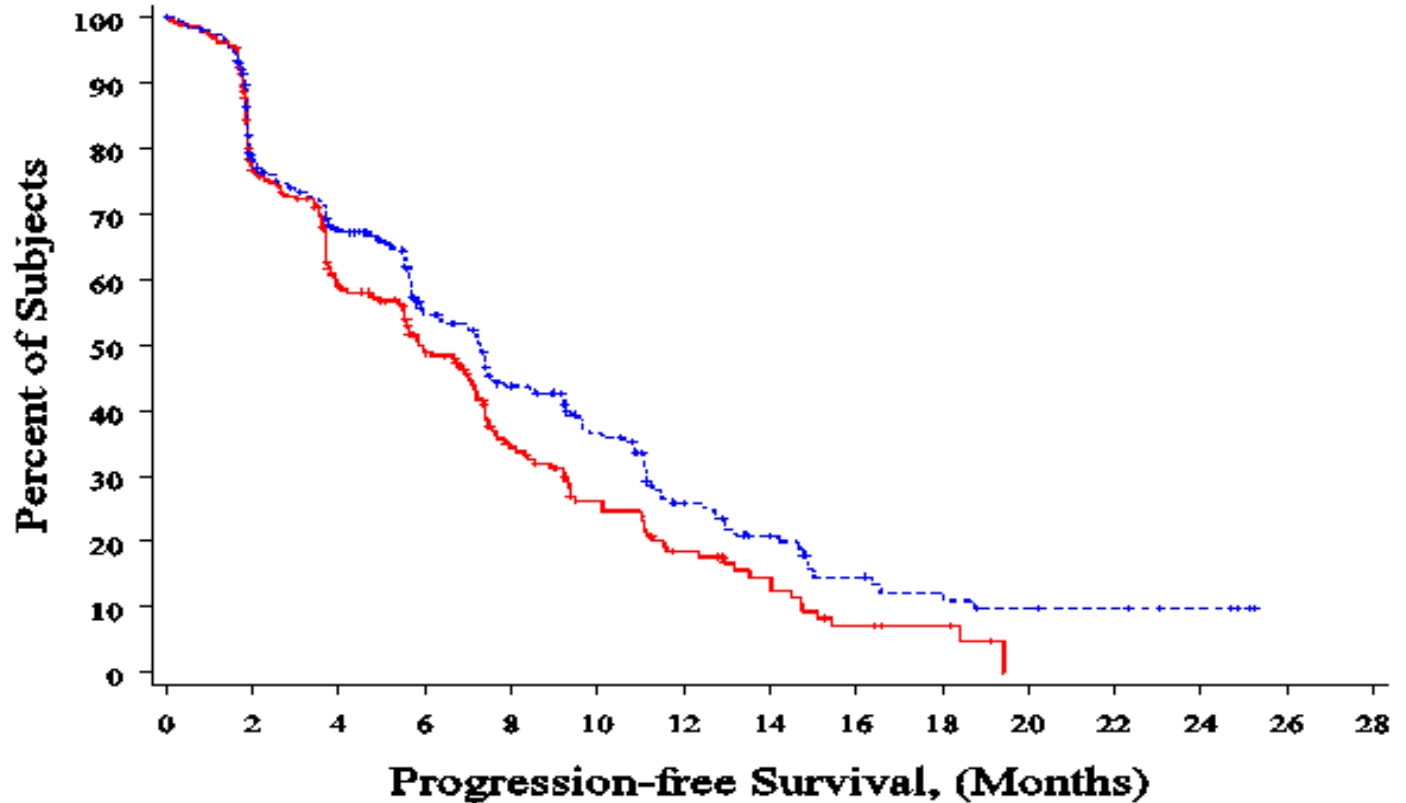
Category	Treated	Assessable RECIST	Best Overall Response							
			CR		PR		SD		PD	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Platinum-sensitive	29	23*	1	4	9	39	9	39	4	18
Platinum-resistant	30	28†		0	2	7	8	29	18	64
Total	59	51	1	2	11	22	17	33	22	43

Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer

Bradley J. Monk, Thomas J. Herzog, Stanley B. Kaye, Carolyn N. Krasner, Jan B. Vermorken, Franco M. Muggia, Eric Pujade-Lauraine, Alla S. Lisyanskaya, Anatoly N. Makhson, Janusz Rolski, Vera A. Gorbounova, Prafull Ghatage, Mariusz Bidzinski, Keng Shen, Hextan Yuen-Sheung Ngan, Ignace B. Vergote, Joo-Hyun Nam, Youn Choi Park, Claudia A. Lebedinsky, and Andrés M. Poveda

- 672 ptes. 337 Yond+DLP. 335 DLP.
- Ca ovario recaído. DLP 30 mg/m² + Trabectedina 1.1 mg/m² en 3hs, c/3 semanas.
- DLP 50 mg/m² c/4 semanas.

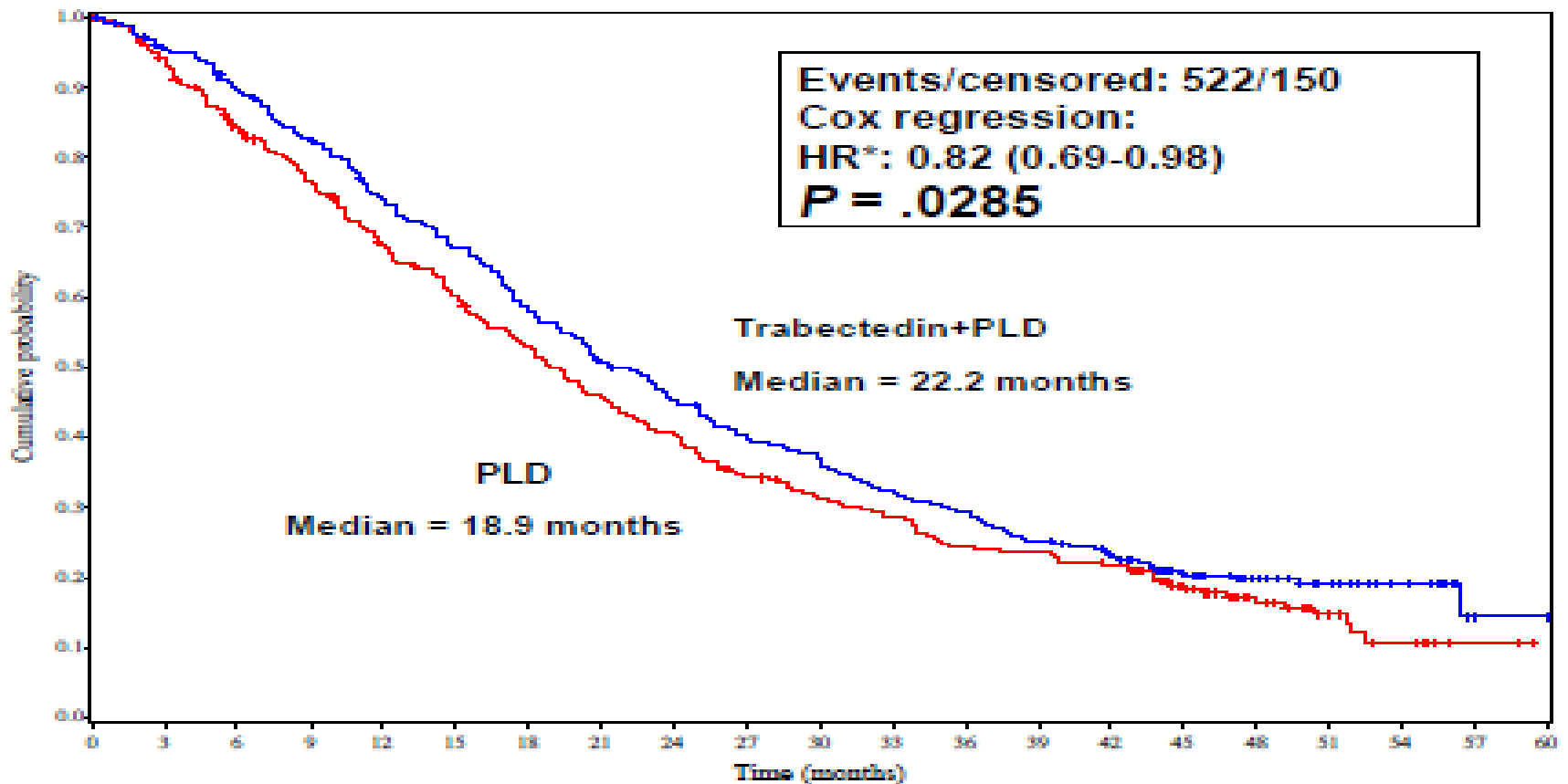
SLP media



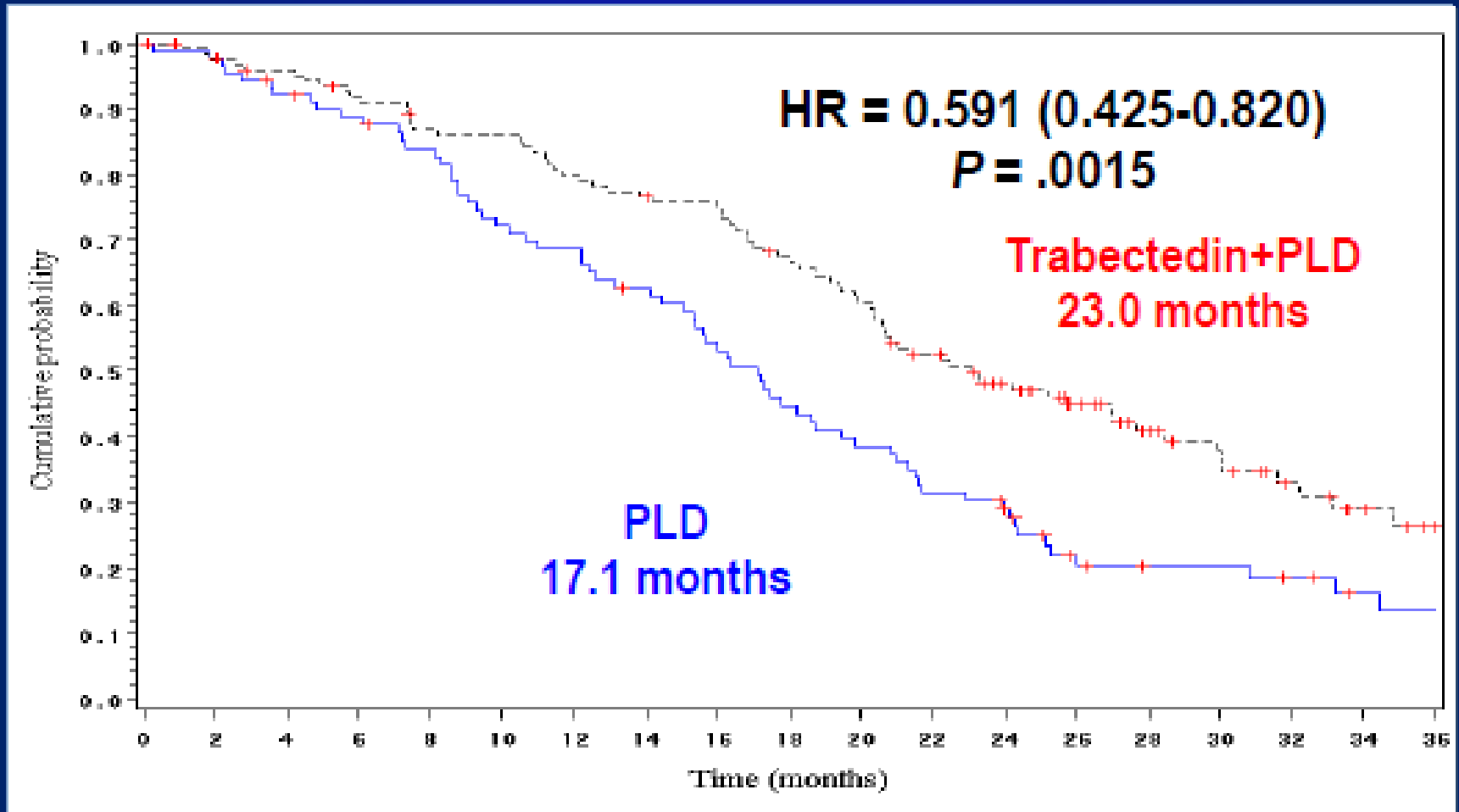
No. Subjects at Risk

PLD	317	208	139	93	54	35	22	14	6	4	0	0	0	0
Trabectedin/PLD	328	225	176	121	86	63	33	22	13	10	7	6	4	0

SG media



SG en platino parcialmente sensibles





Inhibidores de PARP

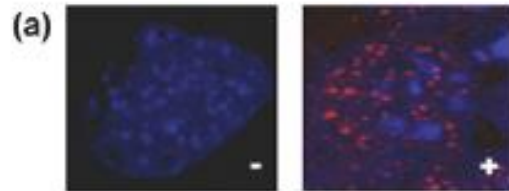
PARP

- El ADN está expuesto a daño permanente. Existen mecanismos reparadores coordinados que mantienen la integridad genómica y la sobrevivencia celular.
- La poli (adenosin difosfato [ADP]–ribosa) polimerasas (PARPs) son parte de una gran familia de enzimas multifuncionales. La que más abunda es la PARP1.
- Juega un rol clave en el arreglo del daño de hebra simple de ADN, reparando excisión de bases.

PARP

- La inhibición de PARP genera acúmulo de roturas de hebra simple, determinando ruptura de hebra doble en los sitios de replicación.
- Normalmente estos quiebres son reparados por el “mecanismo de reparación de doble hebra de ADN , homólogo, libre de error”.
- Cuyo componente clave son las proteínas BRCA1 y BRCA2.

PARP



NORMAL CELLS

Functional BRCA/RAD51 dependent homologous recombination. Replication fork restart

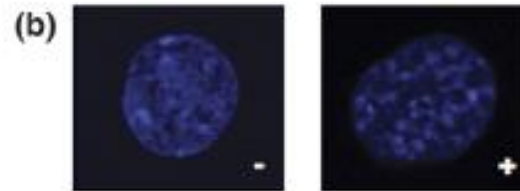
PARP inhibition



Repair
by HR



Genomic stability
And survival



BRCA DEFICIENT CELLS

Failure of homologous recombination.
Replication fork restart

PARP inhibition



Alternative
repair (NHEJ or
SSA)



Gross genomic instability
leading to cell death.
Alternatively cell survival with
chromosomal deletions and/or
exchanges

PARP

- Mutaciones en un alelo de BRCA1 o BRCA2 están asociadas a un mayor riesgo de neoplasias.
- Estas mutaciones pueden resultar en un “mecanismo de reparación de doble hebra de ADN , homólogo, libre de error” deficiente, generación de aberraciones que conllevan a la carcinogénesis.
- Desarrollándose tumores con defectos en la reparación del ADN que no comparte con las células normales del pte.
- Inhibidores de PARP pueden inducir citotoxicidad tumoral salvaguardando a los tejidos normales.

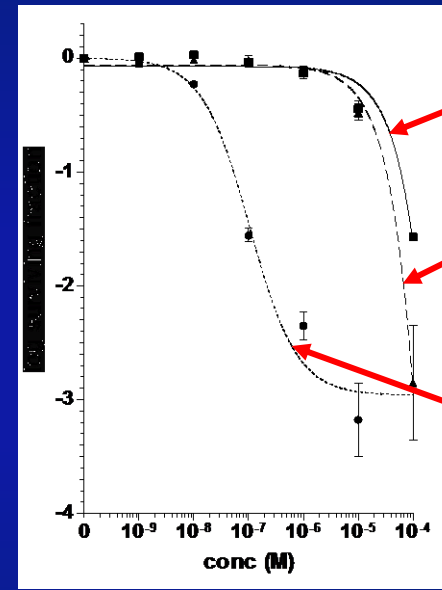
Aumento de sensibilidad de células BRCA1^{-/-} y BRCA2^{-/-} a inhibición PARP



BRCA1^{+/+}

BRCA1^{+/-}

BRCA1^{-/-}



BRCA2^{+/+}

BRCA2^{+/-}

BRCA2^{-/-}

Sin diferencia entre heterocigotas y células BRCA wild-type

Teoría

- Patrones de expresión genómica compartidos entre Ca BRCA1-mutando y Ca mama basaloide refleja defectos en proceso de reparación de ADN.
- Tumores basaloide esporádicos pueden ser especialmente sensibles a agentes que generan daño en ADN.

Características de Ca mama TN y Ca mama BRCA-1-mutado

Características	<i>BRCA1</i> hereditario	Triple Negativo/Basal-Like ^{1,2,3}
ER/PR/HER2	Negativo	Negativo
TP53	Mutado	Mutado
BRCA1	inactivación mutacional	Expresión disminuída
Expresión génica	Basal-like	Basal-like
Histología tumoral	Pobrementemente diferenciado (alto grado)	Pobrementemente diferenciado (alto grado)
Sensibilidad a agentes que dañan el ADN	Altamente sensible	Altamente sensible

¹Perou et al. Nature. 2000; 406:747-752

²Cleator et al. Lancet Oncol 2007;8:235-44

³Sorlie et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:10869-74

⁴ Miyoshi et al. Int J Clin Oncol 2008;13:395-400

Sensibilidad en BRCA1+/TN: Respuestas patológicas en Neoadyuvancia

Régimen	N	pCR
CMF	14	1 (7%)
AC	23	5 (22%)
FAC	28	6 (21%)
AT	25	2 (8%)
Cisplatino	12	10 (83%)

Byrski, JCO 2009

RPC a Cisplatin	6 (22%)
RCc	4 (14%)
RPc	10 (36%)
Enfermedad estable	5 (17%)

Silver, JCO 2010

BRCA1+:

- 102 BRCA1+ pacientes
- CDDP 75 mg/m² x 4
- Estudio retrospectivo
- Muchos N (-)

Triple negativo:

- 28 TN
- CDDP 75 mg/m² x 4
- Estudio prospectivo
- 2/2 BRCA1+ tuvieron RPc

Mecanismos de resistencia

- ✓ *Reversión genética de una mutación truncada de BRCA 1 /2.*
 - ✓ *Estabilización de una proteína mutada.*
 - ✓ *Pérdida de 53BP1.*
 - ✓ *Presencia de una función de BRCA1 o BRCA2 hipomórfica (mutación BRCA1 C61G).*
-
- Muchos de estos mecanismos pueden justificar la resistencia a Platino también.
 - Existe un concepto de que los tumores resistentes a Platino no responden a inhibidores de PARP. Pero es falso. Se ven respuestas a Olaparib hasta en un 30% de ptes con tumores platino resistentes.

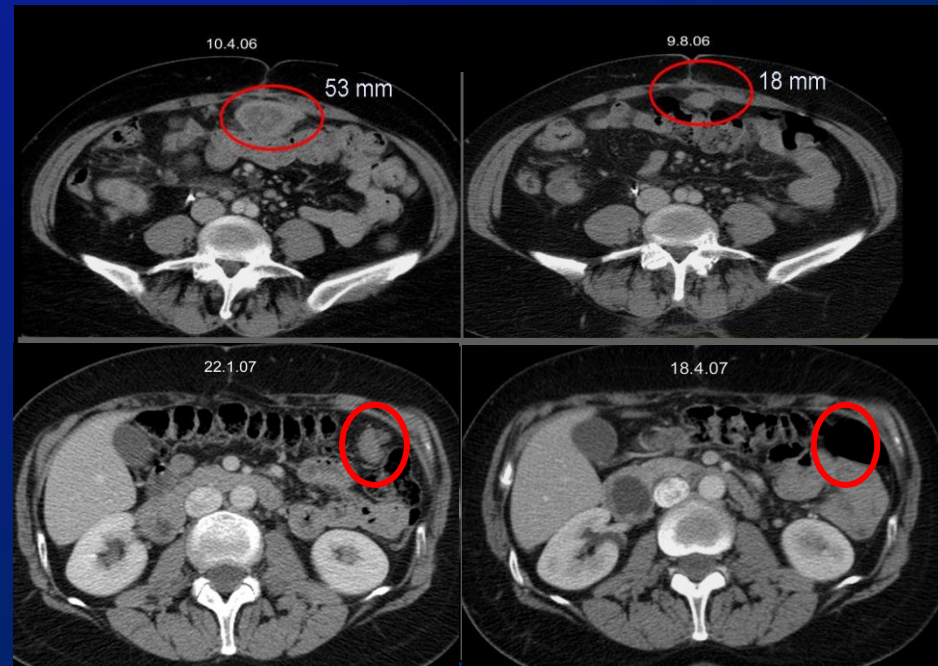
Olaparib (AZD2281)
AstraZeneca

Olaparib

Potente inhibidor PARP

- Un estudio Fase I de olaparib (AZD2281; KU-0059436) determinó 400 mg como la dosis máxima tolerable (Ca ovario BRCA-mutado)

- Toxicidades: náuseas y fatiga G1-2
- Respuestas se ven a 100mg y 400mg.



Estudio Fase 2 de Olaparib en Ca mama BRCA-deficiente

- Para determinar la eficacia y tolerancia de Olaparib

Ca mama avanzado, BRCA mutado
progresado a ≥ 1 quimioterapias previas

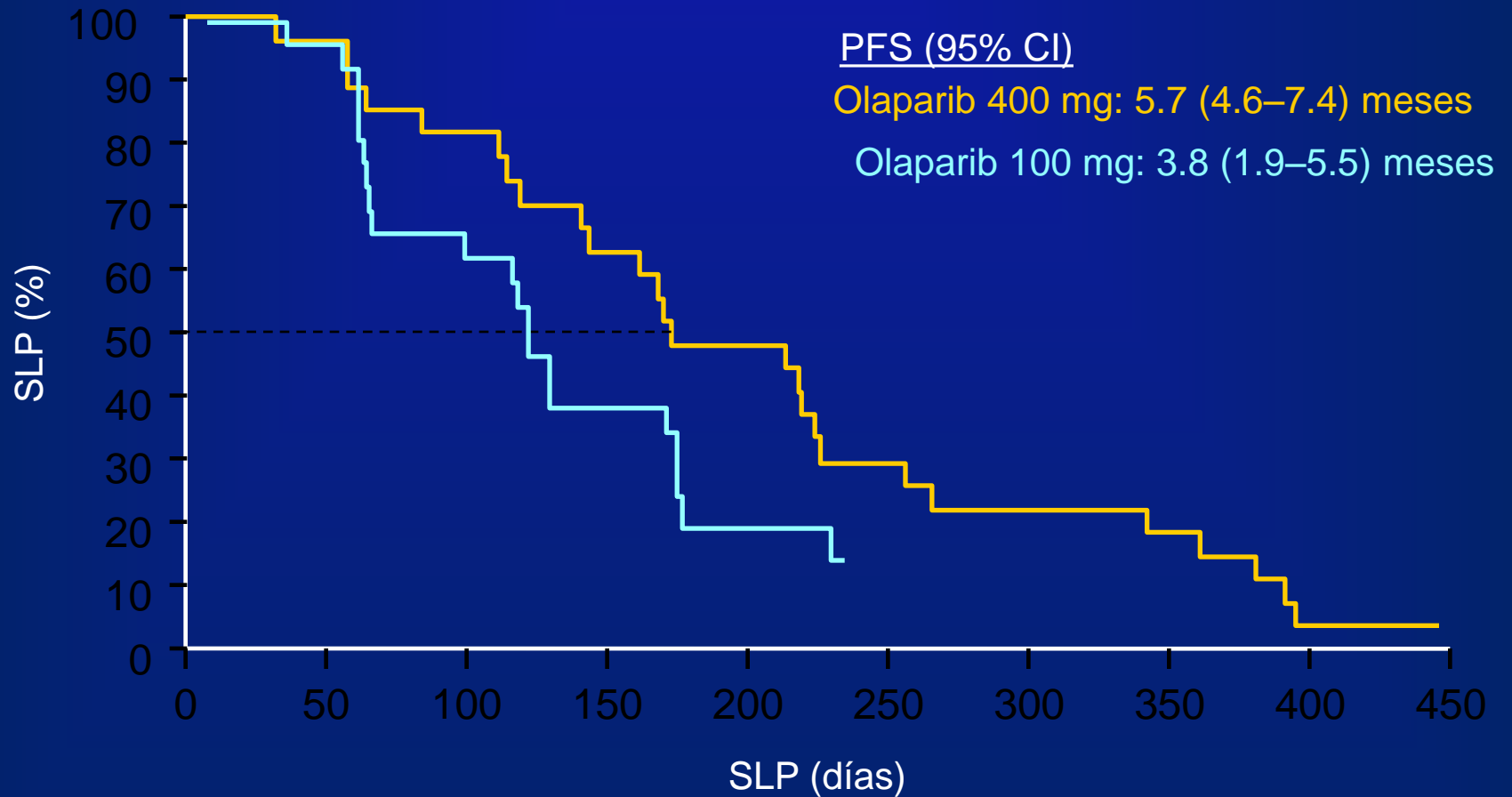
Olaparib 400 mg vo
2/día
ciclos/28d; n=27

Olaparib 100 mg vo
2/día
ciclos/28d; n=27

Eficacia

ITT cohorte	Olaparib 400 mg (n=27)	Olaparib 100 mg (n=27)
Indice de Respuesta Global, n (%)	11 (41)	6 (22)
Respuesta Completa, n (%)	1 (4)	0
Respuesta Parcial, n (%)	10 (37)	6 (22)

Sobrevida Libre de Progresión



No. of patients at risk

	27	26	22	17	13	8	6	5	1	0
100 mg:	27	25	17	10	4	0	0	0	0	0

Tutt A. et al. Lancet 2010

Respuesta por BRCA y RH : Olaparib 400mg

	BRCA1 (n=18)	BRCA2 (n=9)	TN (n=13)	No-TN (n=14)
Respuesta Objetiva	9 (50%)	2 (22%)	7 (54%)	4 (29%)

Eventos Adversos

Pacientes, n (%)	Olaparib 400 mg (n=27)		Olaparib 100 mg (n=27)	
	Grado 1/2	Grado 3	Grado 1/2	Grado 3
Fatiga	15 (56)	4 (15)	15 (56)	2 (7)
Náuseas	11 (41)	5 (19)	15 (56)	0
Vómitos	7 (26)	3 (11)	6 (22)	0
Cefalea	10 (37)	0	5 (19)	1 (4)
Constipación	6 (22)	0	8 (30)	0
Diarrea	8 (30)	0	4 (15)	0
Tos	4 (15)	0	8 (30)	0
Disnea	1 (4)	0	10 (37)	1 (4)
Insomnio	2 (7)	0	7 (26)	0
Artralgia	2 (7)	0	6 (22)	1 (4)

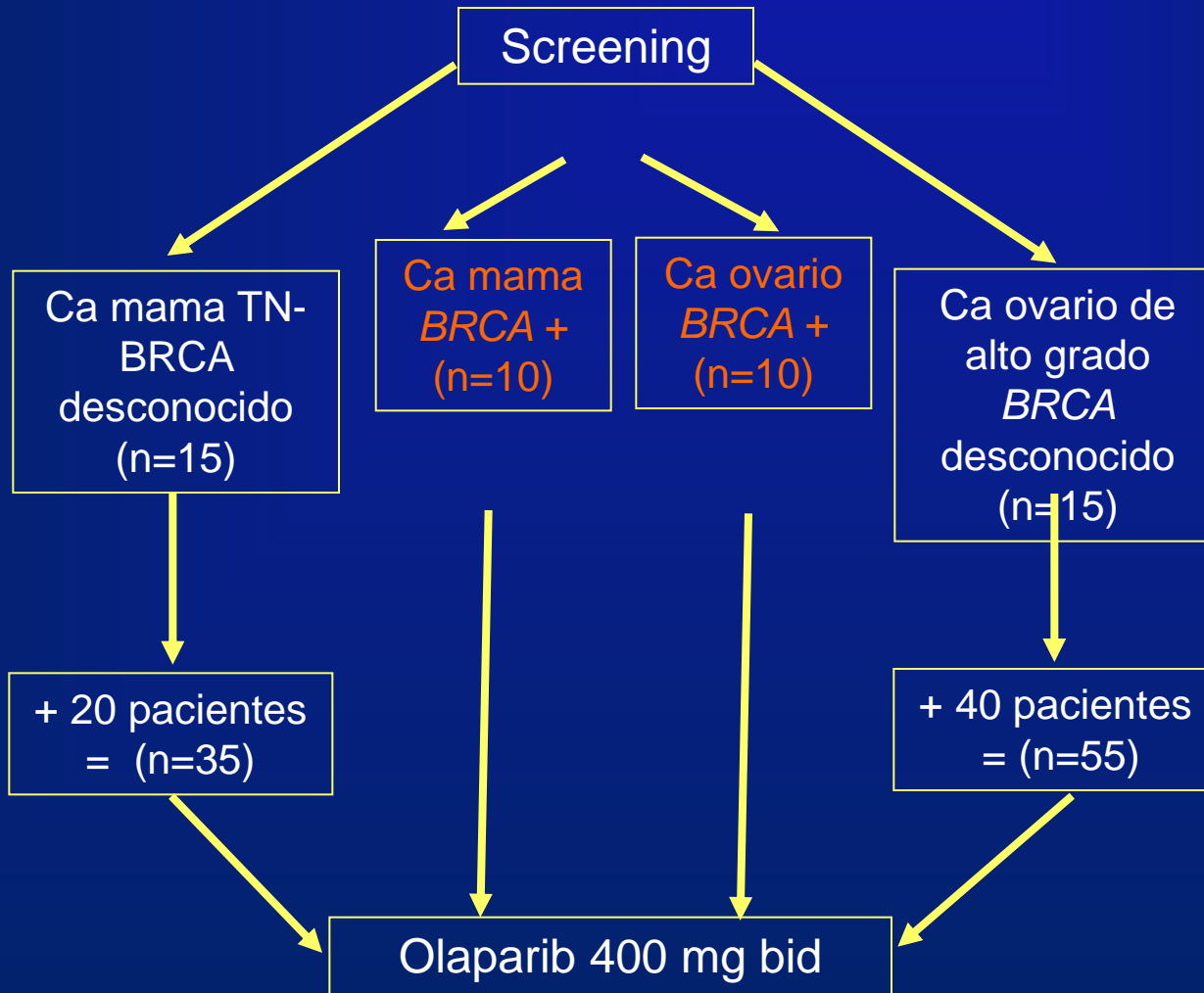
Olaparib Fase2 - Conclusiones

- En BRCA mutados:
 - Olaparib 400 mg 2/día RG 41% y SLP media 5.7 meses
 - Bien tolerado
- No todos los BRCA-mutados respondieron
 - Existe otro reparador de defectos?
 - Existe otro predictor de respuesta a la inhibición PARP?
 - Probablemente Tumores esporádicos se beneficien de estos inhibidores.

Estudio canadiense Fase II de Olaparib en Ca mama (BRCA + y esporádico) y Ca ovario

- Objetivos
 - Determinar marcadores de respuesta y resistencia.
 - Ayudar a reclutamiento de pacientes a futuro y determinar actividad.

Diseño



Estudio fase 1

Olaparib + Paclitaxel-Ca mama TN

Ca mama
Triple Negat
metastásico
≤1 terapia
previa

N=19

Olaparib (AZD2281)
200 mg C/12hs vo
+
Paclitaxel semanal ev 90 mg/m²
(3/4 semanas)

Objetivo primario:
Seguridad y tolerancia

Objetivo secundario:
Indice de respuesta por
RECIST

Toxicidad

Pacientes n (%)

Cohorte 1 (sin GCSF)
(n=9)

Cohorte 2 (con GCSF)
(n=10)

Grade 1/2

Grade ≥ 3

Grade 1/2

Grade ≥ 3

Overall (n=19)

Diarrea	6 (67)	0	6 (60)	0	12 (63)
Náuseas	5 (56)	0	6 (60)	0	11 (58)
Neutropenia	3 (33)	4 (44)	2 (20)	2 (20)	11 (58)
Alopecia	6 (67)	0	4 (40)	0	10 (53)
Fatiga	6 (67)	0	3 (30)	1 (10)	10 (53)
Anemia	3 (33)	2 (22)	1 (10)	0	6 (32)
Constipación	4 (44)	0	2 (20)	0	6 (32)
Neuropatía periférica	3 (33)	0	3 (30)	0	6 (32)
Rash	1 (11)	0	5 (50)	0	6 (32)
Vómitos	3 (33)	0	3 (30)	0	6 (32)

Estudio Fase I/II de Olaparib + Paclitaxel para Ca mama Triple Negativo Metastásico

	Cohorte 1 (Sin G-CSF) (n = 9)	Cohorte 2 (con G-CSF) (n = 10)
Indice de respuesta global	33%	40%
Enfermedad estable ≥ 7 semanas	33%	40%
SLP media	6.3 (3.5-8.9) meses	5.2 meses

Regimen: **olaparib** 200 mg vo, c/12hs
paclitaxel 90 mg/m² 3/4 semanas

- **Modificaciones de dosis:**
 - paclitaxel se hizo en un 57.2% (rango 26–100%) en cohorte 1 y 73.1% (rango 29–100%) en cohorte 2
- **Conclusiones:**
 - Olaparib/paclitaxel es activo en Ca mama triple negativo.
 - Neutropenia reduce la intensidad de dosis de paclitaxel.

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer

Jonathan Ledermann, M.D., Philipp Harter, M.D., Charlie Gourley, M.B., Ph.D.,
Michael Friedlander, M.B., Ph.D., Ignace Vergote, M.D., Ph.D.,
Gordon Rustin, M.D., Clare Scott, M.B., Ph.D., Werner Meier, M.D., Ph.D.,
Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Tamar Safra, M.D., Daniela Matei, M.D.,
Euan Macpherson, M.Sc., Claire Watkins, M.A., M.Sc., James Carmichael, M.D.,
and Ursula Matulonis, M.D.

Diseño

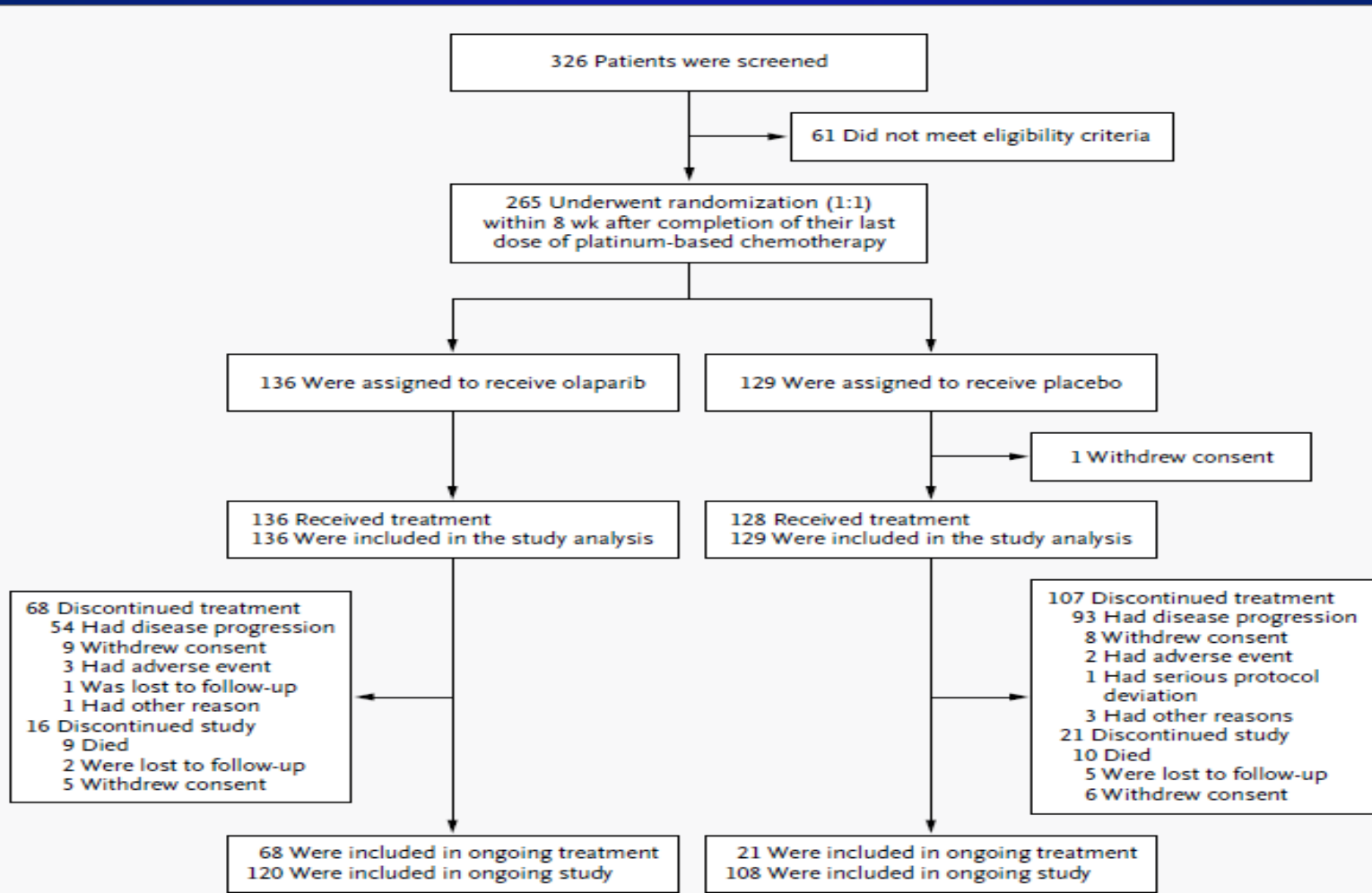
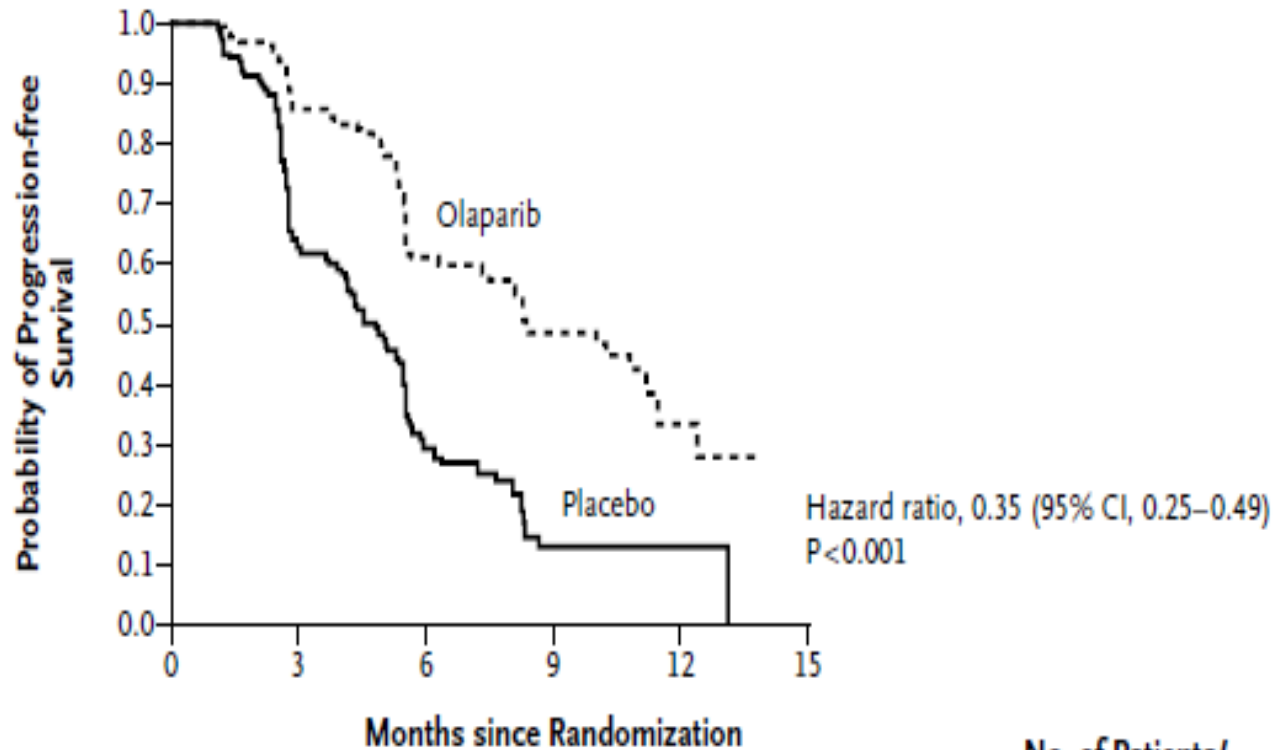


Figure 1. Enrollment, Randomization, and Treatment.

SLP

A



No. at Risk

Olaparib	136	104	51	23	6	0
Placebo	129	72	23	7	1	0

No. of Patients/
Total No. (%)

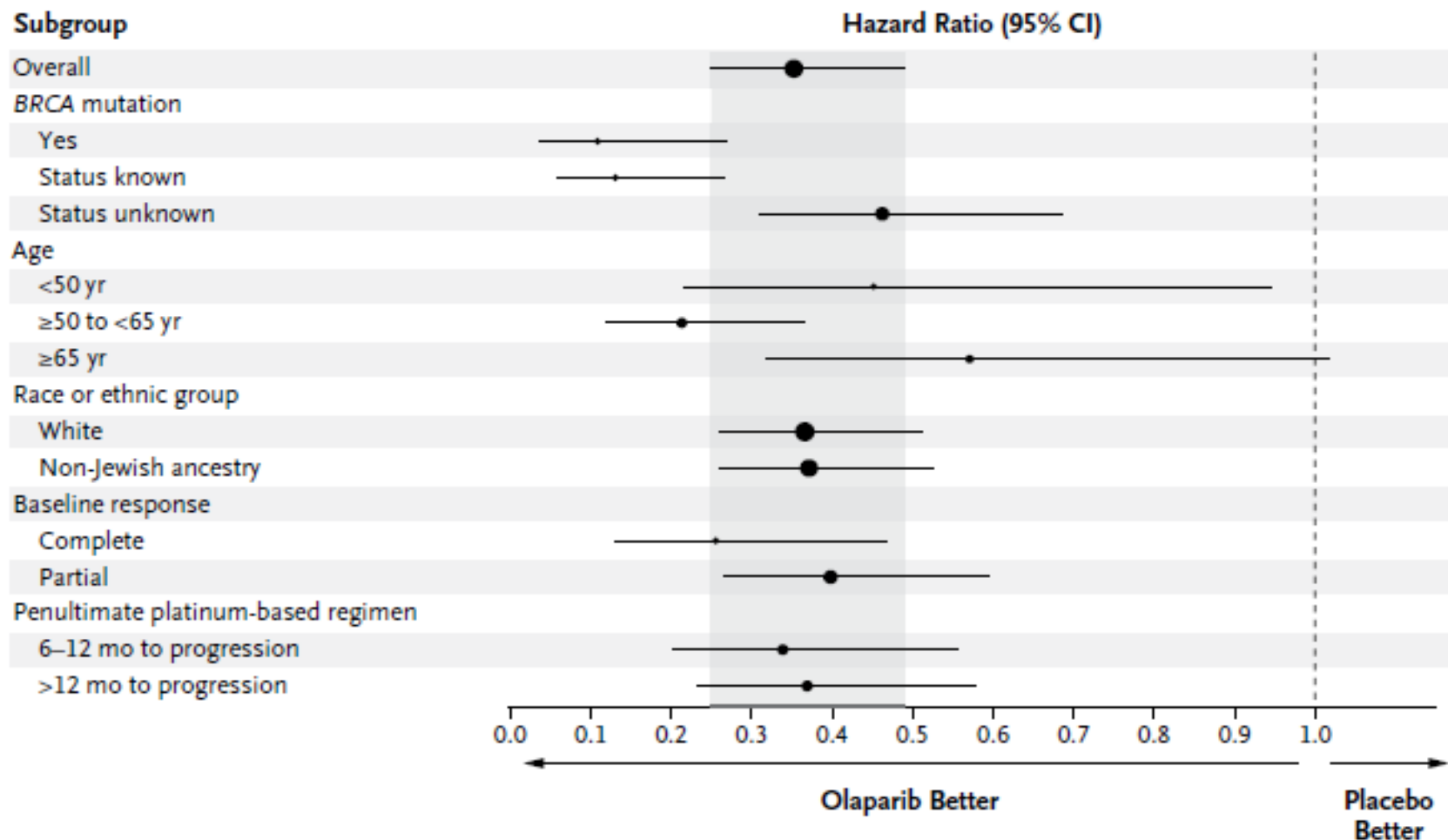
60/136 (44.1)
93/129 (72.1)

Median
Progression-free
Survival (mo)

8.4
4.8

Beneficio por subgrupo

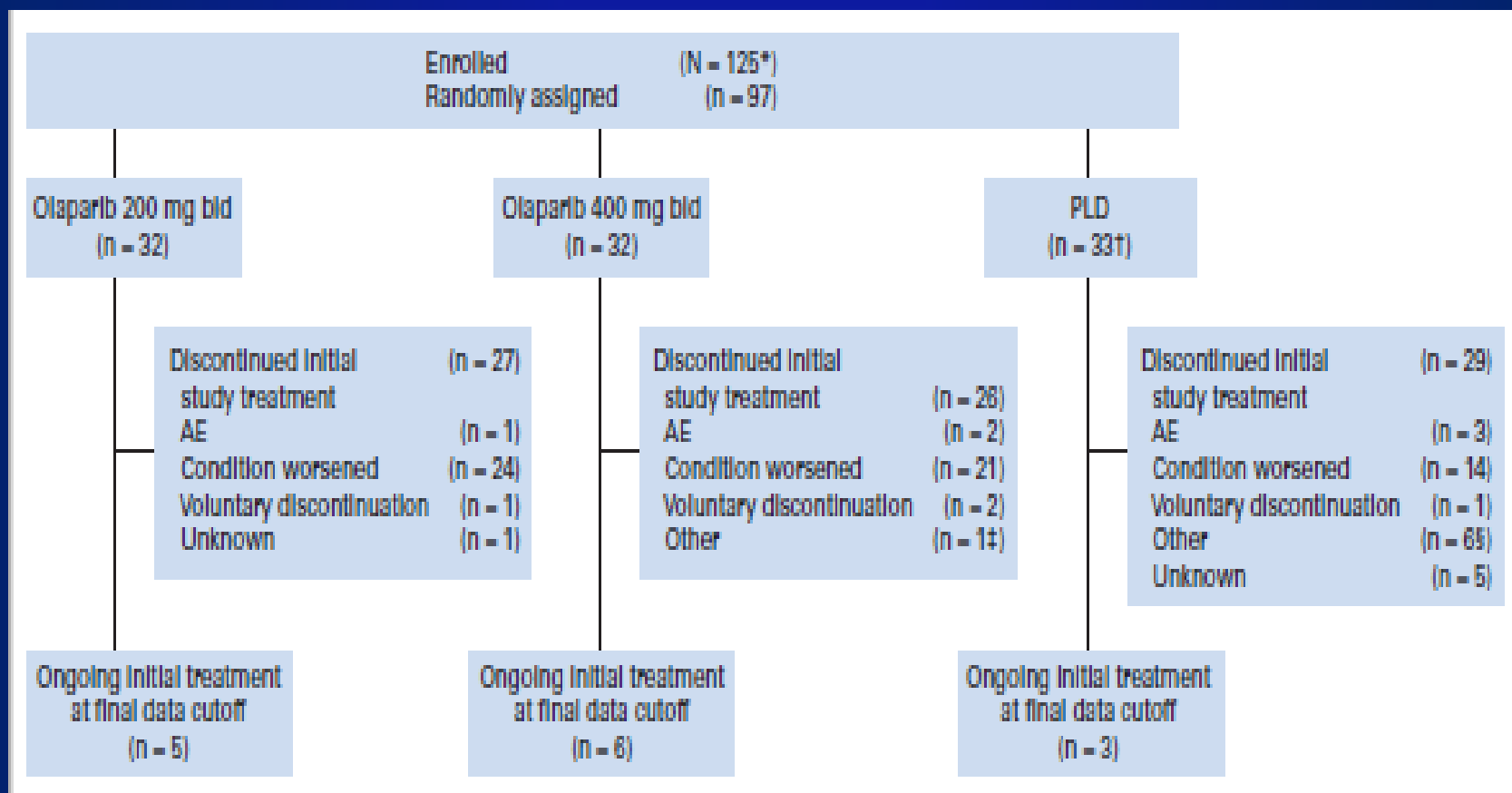
B



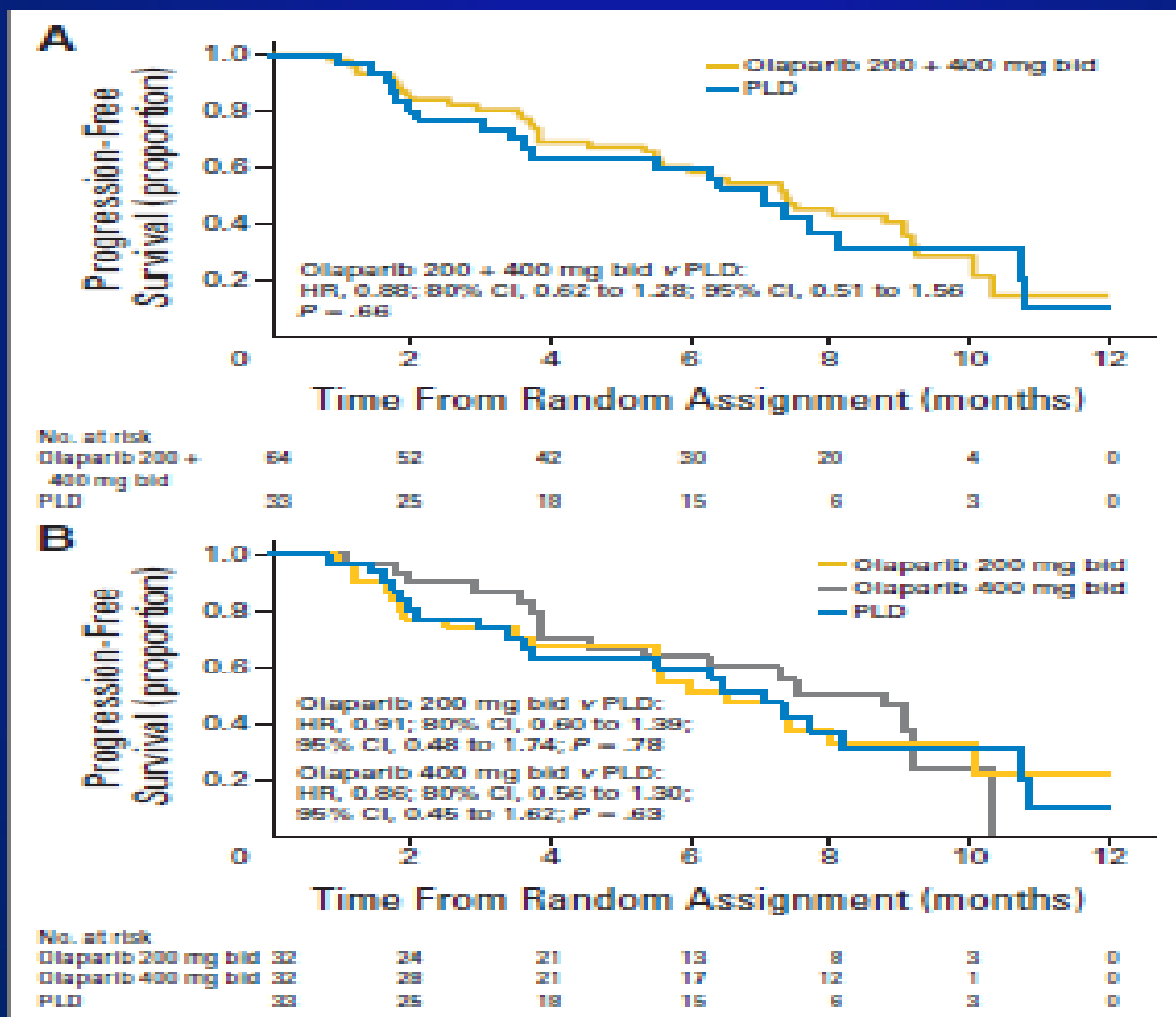
Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With *BRCA1* or *BRCA2* Mutations and Recurrent Ovarian Cancer

Stan B. Kaye, Jan Lubinski, Ursula Matulonis, Joo Ern Ang, Charlie Gourley, Beth Y. Karlan, Amit Amnon, Katherine M. Bell-McGuinn, Lee-May Chen, Michael Friedlander, Tamar Safra, Ignace Vergote, Mark Wickens, Elizabeth S. Lowe, James Carmichael, and Bella Kaufman

Diseño



Resultados-SLP



Olaparib vs DLP

- Evidencia de eficacia de Olaparib en Ca ovario avanzado BRCA1/2 mutado, libre de platino por un año.
- No fue diferente a DLP.
- Terapia bien tolerada.
- Sería bueno conciderarlo nuevamente en otros estudios y evaluar terapia de mantenimiento.

Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline *BRCA1/2* Mutation

Bella Kaufman, Ronnie Shapira-Frommer, Rita K. Schmutzler, M. William Audeh, Michael Friedlander, Judith Balmaña, Gillian Mitchell, Georgeta Fried, Salomon M. Stemmer, Ayala Hubert, Ora Rosengarten, Mariana Steiner, Niklas Loman, Karin Bowen, Anitra Fielding, and Susan M. Domchek

Table 2. Tumor Response Rates (full analysis set)

Response	Ovarian (n = 193)		Breast (n = 62)		Pancreas (n = 23)		Prostate (n = 8)		Other (n = 12)		Total (N = 298)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Tumor response rate	60	31.1	8	12.9	5	21.7	4	50.0	1	8.3	78	26.2
95% CI	24.6 to 38.1		5.7 to 23.9		7.5 to 43.7		15.7 to 84.3		0.02 to 38.5		21.3 to 31.6	
CR*	6	3	0	0	1	4	0	0	0	0	7	2
PR*	54	28	8	13	4	17	4	50	1	8	71	24
Stable disease ≥ 8 weeks	78	40	29	47	8	35	2	25	7	58	124	42
95% CI	33.4 to 47.7		34.0 to 59.9		16.4 to 57.3		3.2 to 65.1		27.7 to 84.8		36.0 to 47.4	
Stable disease	64	33	22	36	5	22	2	25	6	50	99	33
Unconfirmed PR	12	6	7	11	3	13	0	0	1	8	23	8
PD†	41	21	23	37	9	39	2	25	3	25	78	26
95% CI	15.7 to 27.7		25.2 to 50.3		19.7 to 61.5		3.2 to 65.1		5.5 to 57.2		21.3 to 31.6	
RECIST progression	33	17	16	26	6	26	1	13	3	25	59	20
Early death‡	8	4	7	11	3	13	1	13	0	0	19	6
Not evaluable	14	7	2	3	1	4	0	0	1	8	18	6
No follow-up assessments	12	6	2	3	1	4	0	0	0	0	15	5
Stable disease < 8 weeks	2	1	0	0	0	0	0	0	1	8	3	1

Abbreviations: CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response.

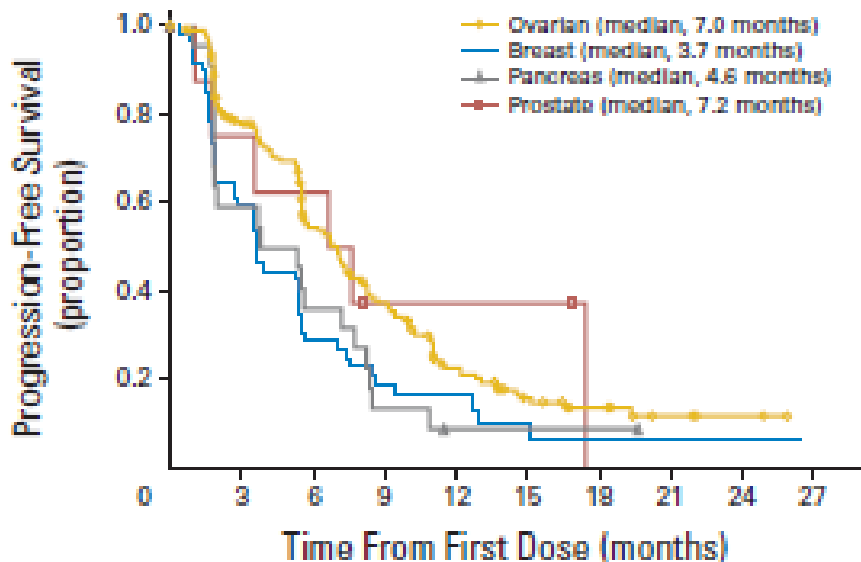
*Response confirmed ≥ 4 weeks after initial observation of response.

†Progression events that occurred within 118 days of last evaluable assessment during first 182 days of treatment period or that occurred within 174 days of last evaluable assessment after first 182 days of treatment period.

‡Death in absence of evaluable RECIST assessment.

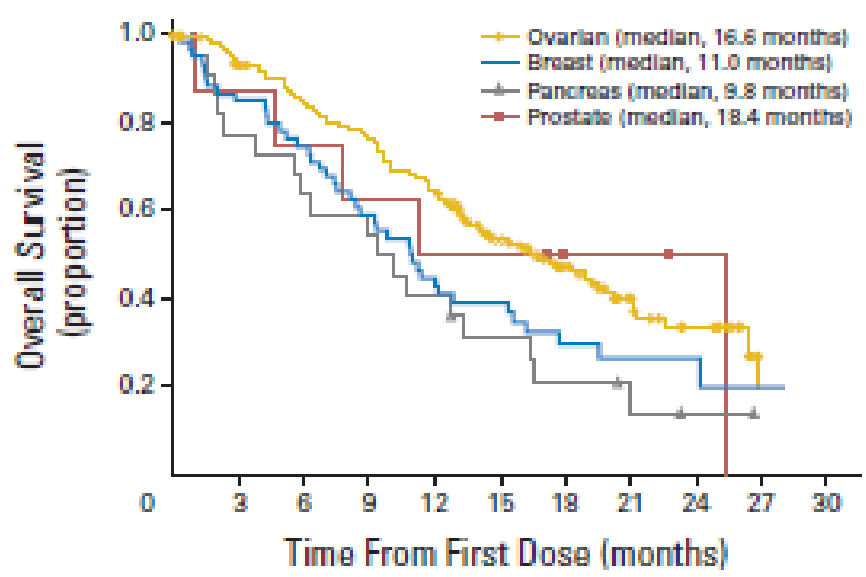
Table 3. Tumor Response Rates by Prior Platinum Chemotherapy and Tumor Type

Prior Platinum Use	No. of Patients	No. of Responses	Response Rate (%)	95% CI (%)
Breast				
Yes	42	4	9.5	2.7 to 22.6
No	20	4	20.0	5.7 to 43.7
Pancreas				
Yes	15	3	20.0	4.3 to 48.1
No	8	2	25.0	3.2 to 65.1
Prostate				
Yes	4	1	25.0	0.6 to 80.6
No	4	3	75.0	19.4 to 99.4
Other				
Yes	9	1	11.1	0.3 to 48.3
No	3	0	0.0	0.0 to 70.8



No. at risk										
Ovarian	193	131	85	56	29	18	10	4	2	0
Breast	62	32	15	9	5	3	2	2	1	0
Pancreas	23	13	8	3	1	1	1	0	0	0
Prostate	8	6	5	2	2	2	0	0	0	0

Fig 1. Progression-free survival.



No. at risk											
Ovarian	193	172	154	139	117	78	53	27	14	0	0
Breast	62	50	43	33	25	17	10	6	4	2	0
Pancreas	23	17	14	12	9	6	4	3	1	0	0
Prostate	8	7	6	5	4	4	2	2	1	0	0

Fig 2. Overall survival.

PARP Inhibitors in Development

Agent	Company	Route	Clinical Status
AG014699 PF-01367338	Pfizer	iv (oral)	Phase I/II Combos
KU59436 AZD2281 Olaparib	AstraZeneca/ Kudos	oral	Phase II/III Combos
Veliparib ABT888	Abbott	oral	Phase I/II Combos
Iniparib BSI-201	BiPar/ Sanofi-Aventis	iv	Phase II/III Combos
INO-1001	Inotek	iv	Phase Ib complete
GPI21016	MGI Pharma/ Eisai	oral	Phase I
CEP-9722	Cephalon	oral	Phase I
MK4827	Merck & Co	oral	Phase I
BMN-673	Biomarin / LEAD Pharmaceuticals		Preclinical

Veliparib (ABT-888)

Oral
Abbott

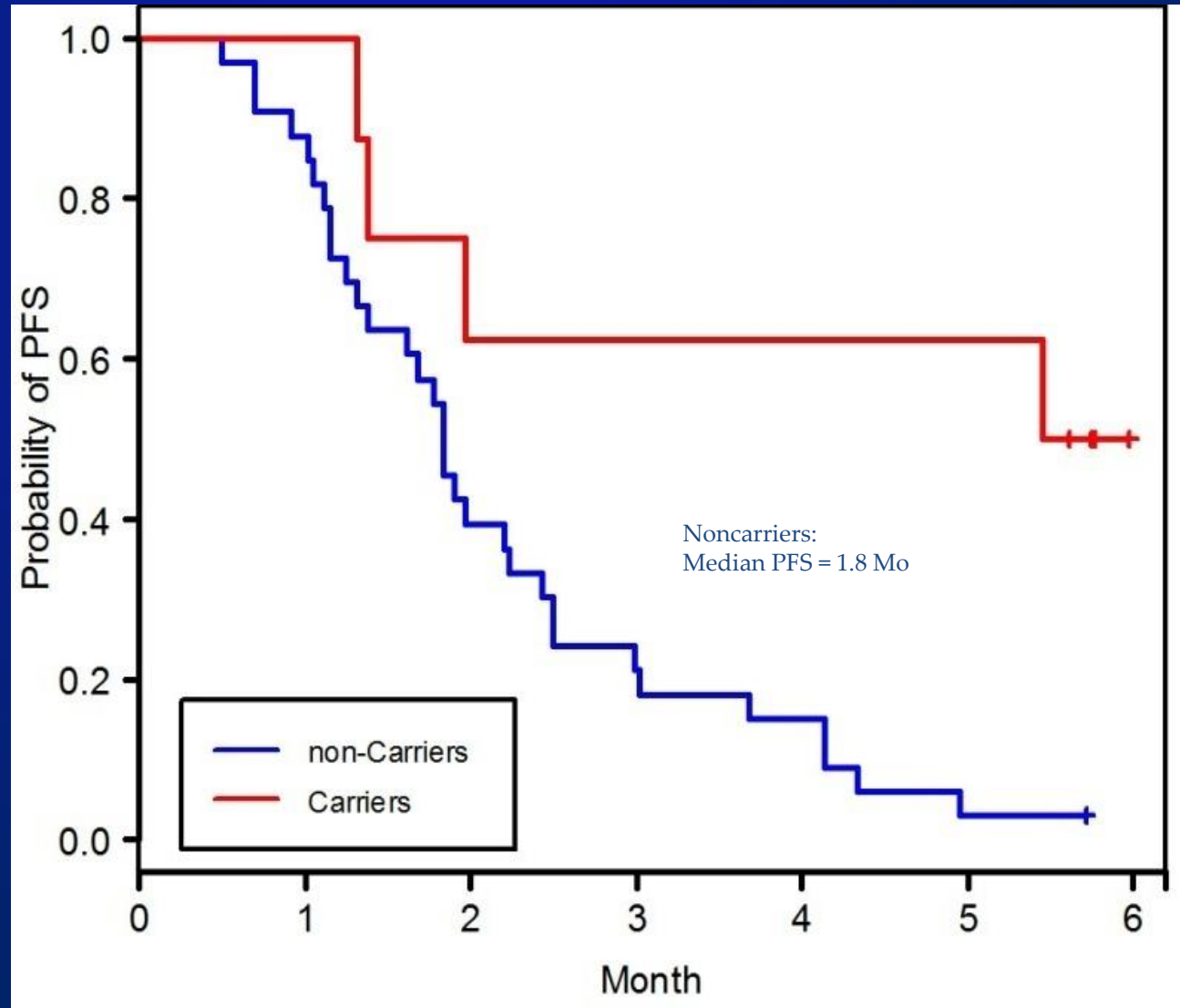
Fase II Veliparib + Temozolomida en Ca mama avanzado

	Total (n = 41) (23 TN)	<i>BRCA1/2</i> Mutados (n = 8)	<i>BRCA1/2</i> normal/desc onocid (n = 33)
RG	7%	37.5%	0
Beneficio clínico	17%	62.5%	6%
SLP	1.9 meses	5.5 meses	1.8 meses
		<i>P</i> = .0042	

- **Eficacia parece restringida a *BRCA1/2* mutados.**

Estudio Fase II Veliparib (ABT-888) + Temozolamida

- RG: 7%
 - BRCA1/2 + (RG 38%)
- Toxicidad:
- Médula, náuseas, electrolitos, fatiga



PARP-estudios Fase 2

- Estudios con Olaparib y Veliparib confirman que tumores, con BRCA deficiente, son sensibles.
- Mayor mecanismo de resistencia es re-expresión de una forma funcional de BRCA2.
- Estudio Fase 2 demostró que los pacientes que progresan a Platino rara vez responden a Olaparib.

Iniparib: BSI-201

Endovenoso
Sanofi Aventis

LBA11 Iniparib Diseño

Multicéntrico, abierto, randomizado Fase II

- Ca mama avanzado TN - 70% QT adyuvante
- Enfermedad medible -3 sitios mts de promedio
- 0-2i esquemas de QT para enfermedad avanzada - 60% sin QT previa
- No gemcitabine, carboplatino, cisplatino, ó inhibidor PARP
- Compromiso SNC estable permitido
- ECOG PS 0-1 - 2/3 PS = 0

Randomización (1:1)

Gemcitabine 1000 mg/m², ev, d 1, 8
Carboplatino AUC 2, ev, d 1, 8
c/21 días

N=62*

Iniparib 5.6 mg/kg, ev, d 1, 4, 8, 11
Gemcitabine 1000 mg/m², ev d 1, 8
Carboplatino AUC 2, ev d 1, 8
c/21 días

N=61

OBJETIVO PRIMARIO: BC = RC + RP + EE $\geq 6^{ESSES}$, Seguridad
OBJETIVO SECUNDARIO: SLP, IRO, Toxicidad

* 30 ptes al progresar, cruzaron de rama

Iniparib: Respuestas y beneficio clínico

	Gem-Carbo N = 62	Iniparib + Gem-Carbo N=61	Valor P*
Indice de Repuesta global	20 (32.3%)	32 (52.5%)	0.023
Respuesta Completa	1 (1.6%)	2 (3.3%)	
Respuesta Parcial	19 (30.6%)	30 (49.2%)	
Enfermedad estable	13 (21.0%)	11 (18.0%)	
Progresión	18 (29.0%)	10 (16.4%)	
EE ≥ 6 meses	1 (1.6%)	2 (3.3%)	
Indice de benefico clínico	21 (33.9%)	34 (55.7%)	0.015

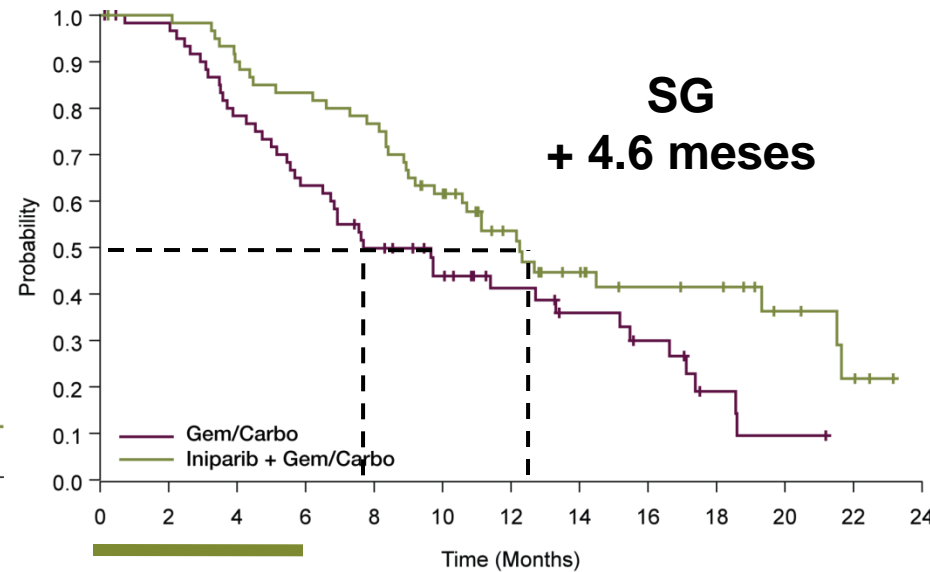
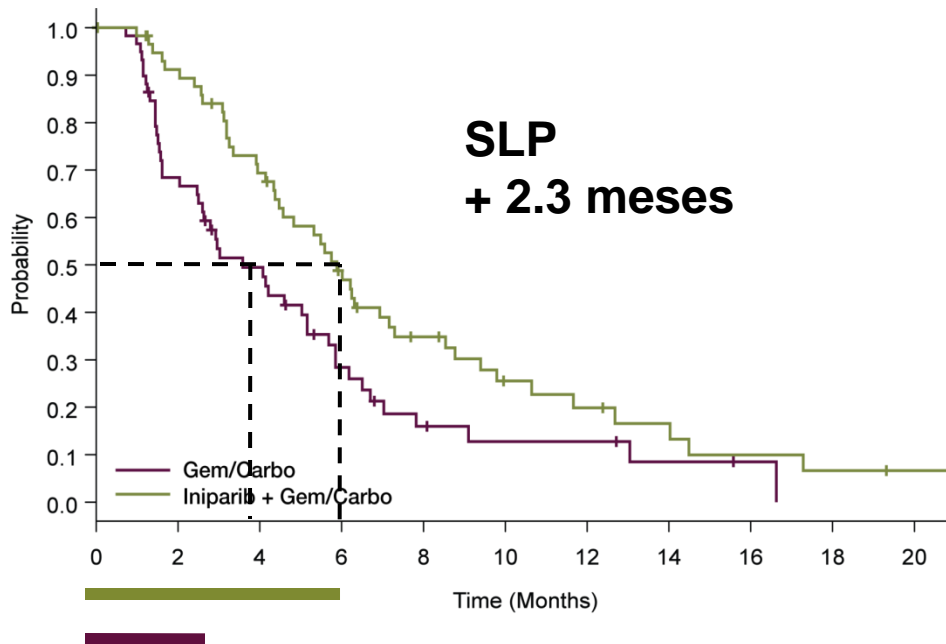
Iniparib: SLP y SG

SLP

	Gem-Carbo N=62	Iniparib + Gem-Carbo N=61
SLP, meses	3.6 (2.6, 5.2)	5.9 (4.5, 7.2)
HR	0.59 (0.39, 0.9)	
Valor P-	0.012	

SG

	Gem-Carbo N = 62	Iniparib + Gem-Carbo N=61
SG, meses	7.7 (6.5, 13.3)	12.3 (9.8, 21.5)
HR	0.57 (0.36, 0.90)	
Valor P-	0.014	



Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	No. ptes (%)					
	Gem-Carbo (N=59)			Iniparib + Gem-Carbo (N=57)		
	Todos	Grado 3	Grado 4	Todos	Grado 3	Grado 4
Neutropenia	48 (81)	21 (36)	16 (27)	46 (81)	25 (44)	13 (23)
Anemia	40 (68)	9 (15)	0	38 (67)	13 (23)	0
Plaquetopenia	30 (51)	6 (10)	10 (17)	36 (63)	10 (18)	11 (19)
Leucopenia	13 (22)	6 (10)	0	16 (28)	7 (12)	0

PARP

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 20, 2011

VOL. 364 NO. 3

Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

Joyce O'Shaughnessy, M.D., Cynthia Osborne, M.D., John E. Pippin, M.D., Mark Yoffe, M.D., Debra Patt, M.D., Christine Rocha, M.Sc., Ingrid Chou Koo, Ph.D., Barry M. Sherman, M.D., and Charles Bradley, Ph.D.*

Conclusiones

- Muchos datos.
- Importante conocer las drogas, sus mecanismos de acción y sus toxicidades.
- Fundamental el desarrollo de estudios de investigación para la mejoría de los resultados.
- Beneficiando a los pacientes.

BASTA!



***MUCHAS
GRACIAS***