

GaLIEN

Centre
Oscar Lambret
un cancer HAUTS-DE-FRANCE



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 50 - OCTOBRE 2022

Le chiffre du mois

50

C'est le nombre de numéros de GaLIEN publiés depuis mai 2015.

Sous l'égide de **deux directeurs de publication** (Dr Bernard Leclercq, Pr Eric Lartigau) et de **deux rédacteurs en chef** (Dr Dominique Cochelard, Pr Jean-Louis Cazin), ils sont **quarante six rédacteurs** à avoir contribué à la constitution de cette bibliothèque :
Dr Cyril Abdeddaim, Dr Aurore Acroute, Pr Antoine Adenis, Pr Philippe Arnaud, Dr Maël Barthoulot, Dr Stéphanie Bécourt, Pr Jacques Bonnetterre, Dr Antonin Broyelle, Dr Aurélien Carnot, Pr Jean-Louis Cazin, Dr Sebastian Chrétien, Dr Stéphanie Clisant, Dr Dominique Cochelard, Dr Abel Cordoba Largo, Dr Olivier Cougnenc, Dr Pierre-Yves Cren, Dr Eric Dansin, Dr Gauthier Decanter, Dr Farid El Hajbi, Dr Alexandra Forestier, Dr Elisabeth Gaye, Dr Nawale Hajjaji, Dr Delphine Hudry, Dr Nuria Kotecki, Pr Eric Lartigau, Dr Géraldine Lauridant, Dr Loïc Lebellec, Dr Marie-Cécile Le Deley, Dr Gautier Lefebvre, Dr Xavier Liem, Dr Audrey Mailliez, Dr Guillaume Marliot, Dr Xavier Mirabel, Dr Anaïs Olivier, Dr Dianne Pannier, Dr David Pasquier, Pr Nicolas Penel, Dr Flore Pignon, Dr Claudia Régis, Dr Françoise Révillon, Dr Yves-Marie Robin, Pr Jacques Robert, Dr Thomas Ryckewaert, Dr Williams Tessier, Dr Laurence Vanlemmens, Dr Marie Vanseymortier.

Le comité stratégique a fait appel à **onze experts** : Pr Delphine Allorge, Pr Philippe Arnaud, Pr Jacques Bonnetterre, Pr Damien Cuny, Dr Eric Dansin, Pr Bertrand Décaudin, Dr Benoît Dervaux, Pr Eric Lartigau, Dr Frédéric Pinguet, Pr Jacques Robert, Dr Monique Yilmaz.

Nous les remercions très chaleureusement pour leur implication sans faille dans l'élaboration de ces productions de grande qualité.

Rédacteurs : Pr Eric Lartigau, Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité

Dans le [numéro 1](#) de GaLIEN, la première thématique de cette rubrique s'intitulait : « Des nouveaux essais d'anti-PARP au Centre Oscar Lambret ».

Qu'en est-il sept ans après ?



INHIBITEURS DE PARP (POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASES) : QUOI DE NEUF ?

1. Applications cliniques d'aujourd'hui

cancers du sein (Dr A Broyelle)

Une altération BRCA1 ou BRCA2 est retrouvée dans 5 % des cancers du sein, tous types confondus. Cette prévalence augmente à 30 % en cas d'histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire. Les patientes ayant une mutation germinale de BRCA1 ou BRCA2 présenteraient un risque à 70 % de développer un cancer du sein avant 80 ans. Le cancer du sein constitue donc un champ majeur de recherche pour les inhibiteurs de PARP (PARPi).

L'essai [Olympia](#) présenté en 2021 a évalué l'olaparib en adjuvant chez les patientes présentant un cancer du sein HER2- à haut risque avec une mutation germinale de BRCA 1 ou BRCA2.

Le critère de haut risque était défini, pour les patientes traitées par une chimiothérapie néo adjuvante, comme une absence de réponse histologique complète (pCR) pour un cancer du sein triple négatif, ou par une absence de pCR et un score CPS EG ≥ 3 pour un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+). Pour les patientes traitées avec une chimiothérapie adjuvante, le critère de haut risque se définissait par la présence d'une maladie initiale au moins pT2 ou N1 en cas de tumeur triple négatif ou par la présence d'au moins 4 ganglions atteints en cas de cancer RH+.

Ces patientes recevaient 12 mois d'olaparib en adjuvant. 1836 patientes ont été incluses. L'essai était positif pour son critère de jugement principale : la survie sans maladie invasive (iDFS), avec une iDFS à 3 ans dans le bras olaparib de 85,9 % contre 77,1 % dans le bras placebo. Par contre, le bénéfice n'était pas statistiquement significatif en survie globale à 3 ans (HR 0,68 IC 99 % 0,44 - 1,05 ; p = 0,02).

Actuellement l'olaparib est disponible en accès précoce en adjuvant dans cette population.

Chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2- avec une mutation germinale BRCA1 ou BRCA2, l'olaparib a été évalué dans l'essai [OlympiAD](#). Cet essai de phase 3 randomisé évaluait l'olaparib contre une chimiothérapie au choix de l'investigateur (capécitabine, vinorelbine ou éribuline) chez des patientes prétraitées par anthracyclines et taxanes. 302 patients ont été incluses dans l'essai. L'olaparib permettait un bénéfice statistiquement significatif en survie sous progression médiane (mPFS) de 2,9 mois (7,0 mois vs 4,1 mois HR 0,58 IC 95 % 0,43 - 0,80 ; p = 0,0009). Toutefois ce bénéfice n'était pas significatif en survie globale (19,3 mois vs 17,1 mois HR 0,9 IC 95 % 0,66 - 1,23 ; p = 0,513).

L'essai **EMBRACA** a évalué le talazoparib chez la même population de patientes présentant un cancer du sein HER2- métastatique avec mutation germinale BRCA1 ou BRCA2 prétraitées par anthracyclines et taxanes. Les patientes étaient traitées par talazoparib (1 mg par jour) ou par une chimiothérapie au choix de l'investigateur (capecitabine, eribuline, gemcitabine ou vinorelbine). 437 patientes ont été randomisées selon un schéma 2 : 1. L'essai est statistiquement positif en mPFS avec 8,6 mois dans le bras talazoparib contre 5,6 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,54 IC 95% 0,41 - 0,71 ; $p < 0,001$). Ce bénéfice n'était pas non plus significatif en survie globale 19,3 mois vs 19,5 mois (HR 0,83 IC 95% 0,67 - 1,07 ; $p = 0,13$).

L'olaparib, tout comme le talazoparib, ont obtenu leur remboursement chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2- après traitement par anthracyclines et taxanes en cas de mutation germinale de BRCA1 ou BRCA2.

cancers de la prostate (Dr A Broyelle)

La prise en charge du cancer de prostate métastatique a rapidement évolué depuis une dizaine d'années. Le traitement repose sur une castration. Toutefois, différentes thérapeutiques ont été développées en association à cette castration, d'abord pour le stade de résistance à la castration, puis dès le stade de sensibilité à la castration. Au stade de sensibilité à la castration, il peut être proposé une chimiothérapie par docetaxel ou bien des hormonothérapies dites de nouvelles générations (acétate d'abiratérone, enzalutamide ou apalutamide). Au stade de résistance à la castration, le cabazitaxel peut également être réalisé après progression sous docetaxel. Enfin, de nouveaux traitements par radiothérapie métabolique se sont développés, tel que le Radium 223 et le 177Lu-PSMA.

Après leur développement initial dans le cancer de l'ovaire et le cancer du sein, plusieurs études comportant les PARPi ont été réalisées dans le cancer de prostate. Des altérations dans les gènes de réparations de l'ADN sont retrouvées chez 20-25 % des hommes suivis pour un cancer de prostate résistant à la castration. PARP1 est une enzyme impliquée dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Son inhibition par les PARPi, associée à un défaut intrinsèque de la tumeur à réparer son ADN, va conduire à une accumulation de lésions de l'ADN aboutissant à la mort cellulaire.



L'essai **PROfound** a été publié en 2020. Cet essai comparatif de phase III randomisé évalue l'olaparib contre une hormonothérapie de seconde génération, chez des patients présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration, en progression après un premier traitement par hormonothérapie de seconde génération. La cohorte A (245 patients) comportait des malades présentant une mutation somatique BRCA1, BRCA2 ou ATM. La cohorte B (142 patients) comportait des patients présentant une mutation tumorale dans des gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN (BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D ou RAD54L).

Il a été mis en évidence un bénéfice en survie globale pour les patients de la cohorte A : 19,1 mois vs 14,7 mois (HR : 0,69 IC 95 % 0,5 - 0,97 ; $p = 0,02$). Le bénéfice n'était pas significatif pour la cohorte B avec 14,1 mois contre 11,5 mois (HR 0,96 IC 95 % 0,63 - 1,49). Dans la cohorte A, les patients BRCA1 et BRCA2 tiraient un réel bénéfice du traitement par olaparib contrairement aux

patients présentant un variant pathogène dans le gène ATM. La principale critique portée à cette étude est son bras comparateur. Il existe des résistances croisées entre les différentes hormonothérapies de seconde génération, et l'on ne pouvait pas attendre de bons résultats de cet enchaînement d'hormonothérapie.

Les PARPi sont également évalués en association avec l'abiraterone. Les premiers résultats de l'essai **PROpel** ont été présentés lors de l'ASCO GU 2022. Cet essai s'intéressait aux patients présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration en première ligne. Ces patients pouvaient avoir été traités par docetaxel lors de la phase de sensibilité à la castration. Il leur était proposé un traitement par abiraterone, associé à un traitement par olaparib ou placebo. Contrairement à PROfound, les patients n'avaient pas besoin de présenter d'altérations dans les gènes de réparation de l'ADN (HRRm). Seuls 28 % des patients inclus étaient HRRm. Cet essai est positif en survie sans progression dans l'ensemble de sa population avec une rPFS à 24 mois de 53,7 % dans le groupe olaparib contre 34,1% dans le groupe placebo (HR 0,61 IC 95 % 0,49 - 0,74 ; $p < 0,0001$). Ce bénéfice était plus important dans le sous-groupe des patients présentant une HRD (HR 0,50 IC 95 % 0,34 - 0,73). Les données de survie globale ne sont pas encore matures.

L'essai **MAGNITUDE**, également présenté à l'ASCO GU 2022, évaluait le niraparib contre placebo, en association avec l'abiraterone, également chez des patients traités en première ligne pour un cancer de prostate métastatique résistant à la castration. Contrairement à PROpel, l'essai MAGNITUDE scindait les patients selon la présence ou non d'altérations dans les gènes de réparation de l'ADN. Un total de 1 000 patients était prévu : 600 sans HRRm et 400 avec une HRRm.

L'analyse du bras sans HRRm a été suspendu de manière précoce pour futilité, l'analyse intermédiaire prévue ne retrouvant pas de bénéfice pour le niraparib (HR 1,09 IC95 % 0,75-1,59). L'analyse de la rPFS du bras avec HRRm retrouve un bénéfice en faveur du niraparib avec une rPFS médiane de 16,5 mois contre 13,7 mois (HR 0,73 IC 95 % 0,56 - 0,96 $p = 0,0217$). Ce bénéfice était plus important pour les patients avec une mutation de BRCA1 ou BRCA2 (HR 0,53 IC 95 % 0,36 - 0,79).

Les nouveaux traitements et leur stratégie d'utilisation dans les cancers de prostate évoluent rapidement. Il est nécessaire de personnaliser les traitements en fonction des caractéristiques biologiques des tumeurs en accord avec les particularités de chaque patient.

cancers du pancréas (Dr PY Cren)

Rappelons tout d'abord que les adénocarcinomes du pancréas constituent malheureusement toujours un cancer pour lequel la survie globale est courte, comprise entre 6 et 11 mois au stade avancé. Les options thérapeutiques restent limitées et toujours représentées par : Folfirinox et gemcitabine, plus ou moins associée au Nab-paclitaxel.

La prévalence des mutations germinales BRCA 1 ou 2 sont respectivement de 0,6 % et 1,9 %. Dans certaines populations, on retrouve des taux plus élevés : chez les patients avec antécédents familiaux multiples de cancers du spectre BRCA, l'incidence de la mutation germinale BRCA2 s'élève à 15 %, et chez les patients d'origine juive ashkénaze, celle-ci s'élève à 21 %.

Les résultats de l'étude **POLO** ont été présentés en plénière à l'ASCO en 2019.



Il s'agissait d'un essai clinique de phase 3, contrôlé, randomisé *versus* placebo, en

double aveugle. 3315 patients présentant un cancer du pancréas métastatique ont été screenés et 154 présentaient une mutation germinale BRCA 1 ou 2. Ils ont été randomisés en deux groupes. 92 patients ont reçu l'olaparib en traitement de maintenance à 300 mg 2 x par jour, dans les 4 à 8 semaines suivant une chimiothérapie à base de platine administrée pendant au moins 16 semaines (c'est-à-dire huit cures).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, améliorée dans le groupe olaparib versus placebo (7,4 mois *versus* 3,8 mois, HR 0,53, $p = 0,004$). Aucune différence de survie globale n'a pu être mise en évidence dans cette étude, possiblement en lien avec un manque de puissance. Cependant, certains critères de jugement secondaire étaient également positifs, comme le temps avant premier traitement de rechute ou le temps avant deuxième traitement de rechute.

Plusieurs essais cliniques sont actuellement **en cours** afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib, seul ou en combinaison (avec antiangiogénique, inhibiteur de checkpoint immunitaire...) et d'étudier l'efficacité d'autres inhibiteurs de PARP.

Actuellement, en France, l'olaparib dispose d'une autorisation de mise sur le marché « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1 1 ou 2 dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine ». La prise en charge se fait actuellement au titre de l'accès précoce.

cancers de l'ovaire (Dr C Abdeddaïm)

La prise en charge des cancers épithéliaux de haut grade de l'ovaire repose sur une articulation entre la chirurgie et les traitements médicaux : chimiothérapie et thérapies ciblées.

Si la chimiothérapie a peu évolué, reposant sur un protocole à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel), les avancées sur les traitements de maintenance depuis plusieurs années contribuent à améliorer la prise en charge des patientes, avec pour but de réduire/retarder les récurrences qui restent fréquentes dans ce type de cancer, notamment en raison d'un diagnostic à des stades avancés, de stade III ou IV sur la classification de FIGO.

L'histoire des traitements de maintenance associés à la chimiothérapie débute avec le bévacizumab, en 2012 et la publication de l'étude GOG218.

Les **PARPi** commencent également à apparaître en 2012 avec une étude de phase 2, la Study 19, montrant un bénéfice potentiel de l'olaparib en traitement de maintenance après chimiothérapie pour ces cancers ovariens en récurrence platine sensible (plus de 6 mois après la dernière chimiothérapie). Par la suite, les publications se multiplient avec des phases 3, pour la récurrence (2016 NOVA, 2017 SOLO 2 et ARIEL 3) et en première prise en charge (2018 SOLO1, 2019 PRIMA et PAOLA-1).

Il faut noter qu'un traitement par PARPi est toujours précédé d'une chimiothérapie conventionnelle, ce qui est confirmé par l'actualisation récente de l'étude ARIEL 4 ou le traitement par rucaparib en monothérapie, chez des patientes en 2^{ème} récurrence platine-sensible mais ne pouvant plus recevoir de chimiothérapie, a finalement montré un effet délétère sur la survie globale, alors que les premiers résultats en survie sans progression étaient encourageants.

Actuellement, les indications des PARPi issues de ces études sont multiples :

- Pour des patientes en récurrence, non traitées antérieurement par PARPi, en rechute platine sensible :

- l'olaparib, pour les patientes avec mutation BRCA
- le niraparib et le rucaparib, quel que soit le statut mutationnel (avec néanmoins un bénéfice en survie plus important en cas de mutation BRCA)
- Pour les patientes en première prise en charge :
 - l'olaparib seul pendant 2 ans en cas de mutation BRCA
 - l'olaparib pendant 2 ans combiné au bévacizumab pendant 15 mois en cas de déficience du système de réparation homologue de l'ADN (HRD)
 - le niraparib seul pendant 3 ans, quel que soit le statut HRD/HRP, avec, là encore, un bénéfice plus important en cas de statut HRD.

Aujourd'hui, il existe donc plusieurs stratégies de traitement pour les cancers épithéliaux de haut grade de l'ovaire platine sensible, selon la ligne de traitement (première prise en charge vs récurrence), le statut BRCA et/ou HRD, l'exposition antérieure aux traitements bévacizumab et PARPi.

Il n'y a actuellement pas d'étude permettant d'établir quel est le meilleur traitement entre PARPi, combinaison PARPi + bévacizumab ou bévacizumab seul. Les études sont par ailleurs difficilement comparables, puisque les critères d'inclusion diffèrent sur des facteurs importants comme la chirurgie première ou d'intervalle, la présence ou non de résidus tumoraux en post opératoire ou le stade de la maladie. Dans tous les cas, il est clair que les PARPi améliorent de manière significative la prise en charge des patientes.

D'autres études sont en cours, par exemple NIRVANA-1, pour évaluer l'apport du bévacizumab au traitement par niraparib.

2. Recherches en cours (Dr L Lebellec)

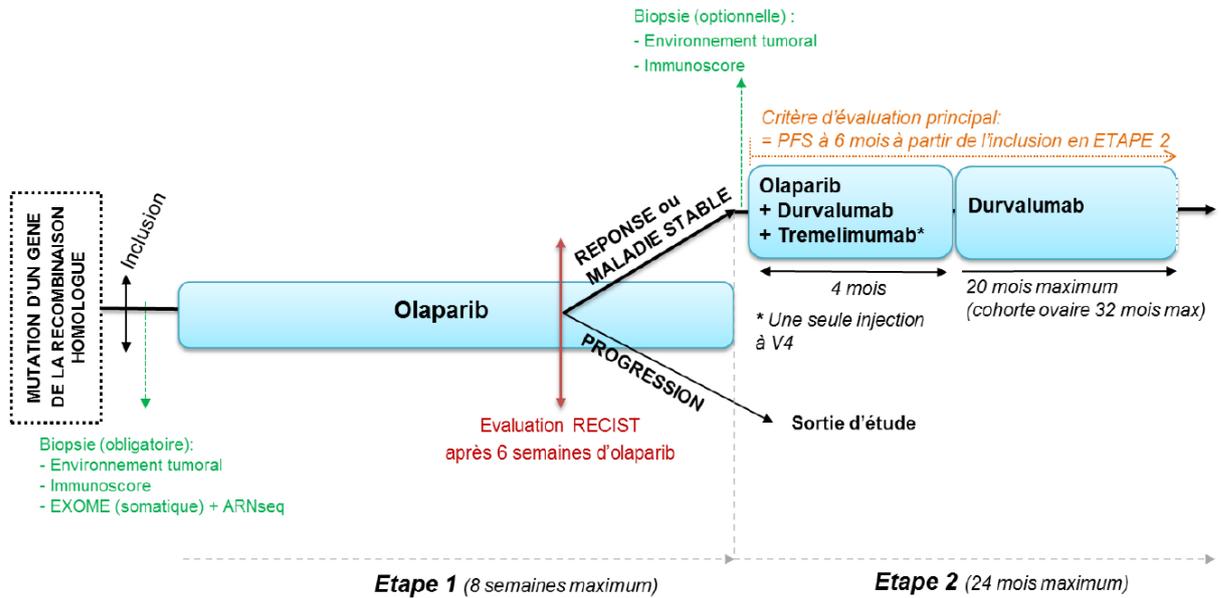
L'étude [GUIDE2REPAIR](#) est actuellement ouverte au Centre Oscar Lambret.

Il s'agit d'une étude de phase II, de médecine de précision, promue par le Centre Georges François Leclerc à Dijon.



L'objectif est d'évaluer l'association de [deux immunothérapies](#) (le durvalumab et le tremelimumab) combinées à [un inhibiteur de PARP](#) (l'olaparib) chez des patients présentant un cancer solide avancé et porteurs d'une mutation somatique ou constitutionnelle dans un gène de la voie de réparation par recombinaison homologue en réponse ou stable après 6 semaines de traitement par olaparib.

Le schéma de l'étude est le suivant :



En avril 2022, 122 patients étaient inclus sur les 230 attendus, dont 60 dans l'étape 2. Au Centre, 25 patients avaient été inclus à cette date.

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
 Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
 Rédacteur en chef : Pr JL Cazin