

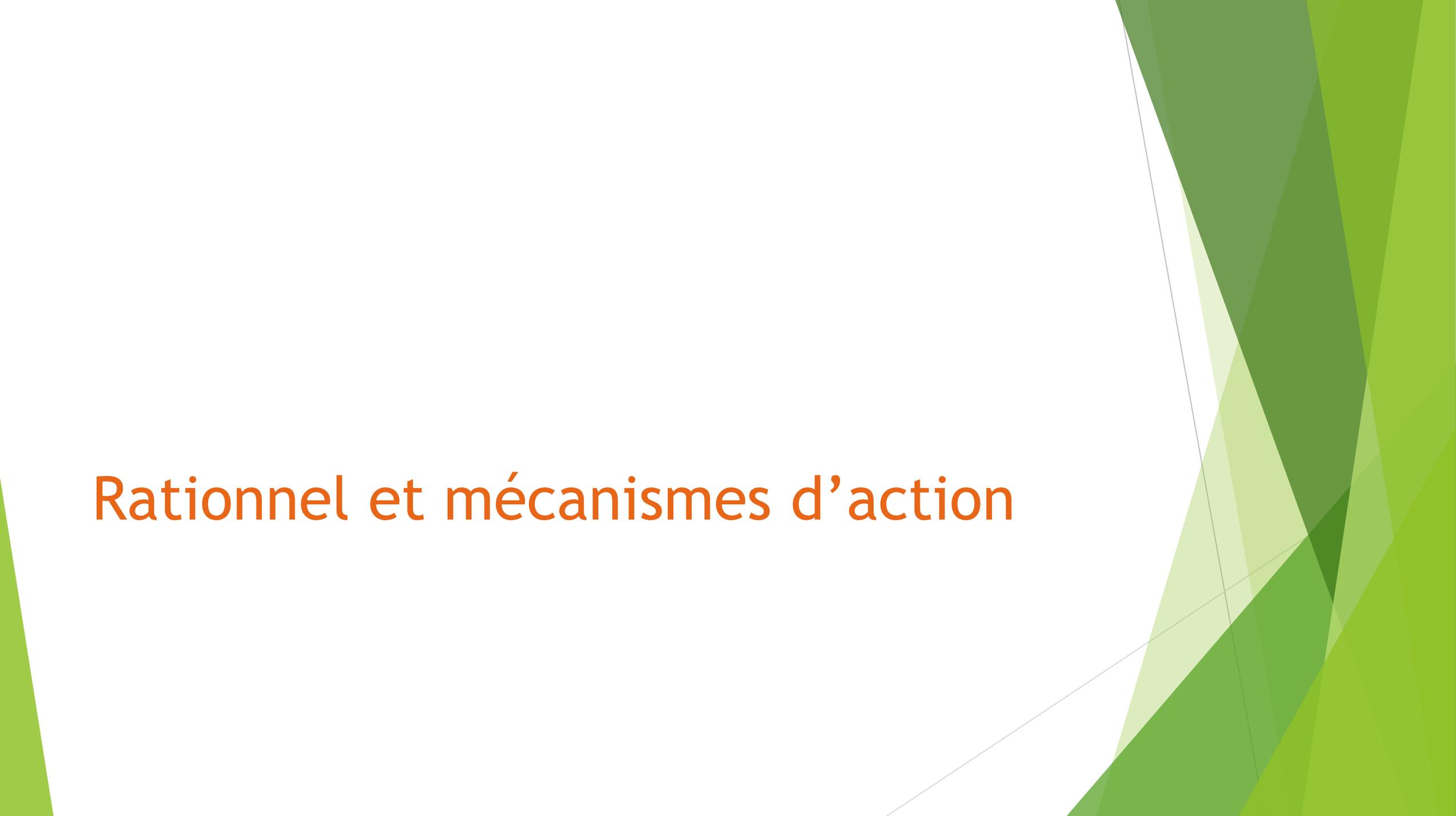
The background features abstract, overlapping green geometric shapes in various shades, creating a modern and professional look. The shapes are primarily triangles and polygons, some semi-transparent, layered on a white background.

Les inhibiteurs de PARP

Cancer de l'ovaire et du sein

Florence Ledoux, Nicolas Sevenet

Rationnel et mécanismes d'action

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. These shapes are primarily located on the right side of the slide, creating a modern, layered effect. The text is centered horizontally and positioned in the lower half of the slide.

Défaut de recombinaison homologue

- Mutation constitutionnelle hétérozygote de BRCA1/2

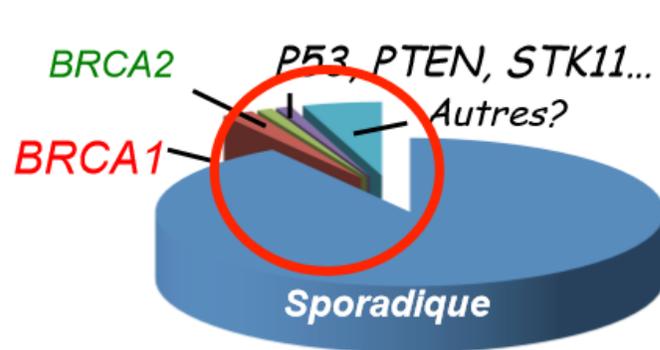
Risque très augmenté de développer un cancer du sein et de l'ovaire

Perte de l'unique allèle fonctionnel au cours d'un accident évolutif

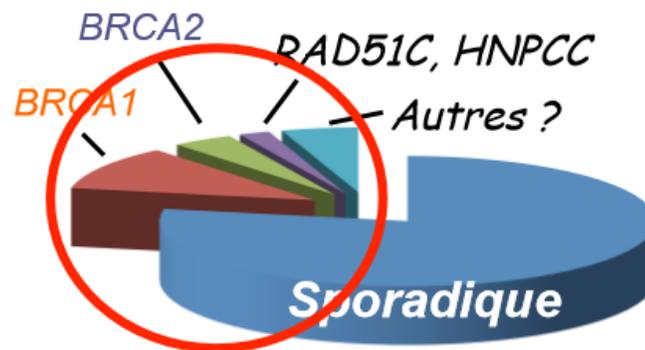
- Tumeurs BRCAness : génotype et phénotype liés à un déficit de la réparation de l'ADN par RH (cassures double brin)

Déficit fonctionnel de BRCA (méthylation du promoteur)

Mutation/diminution de l'expression de protéines de la RH (RAD51, ATR, ATM...)

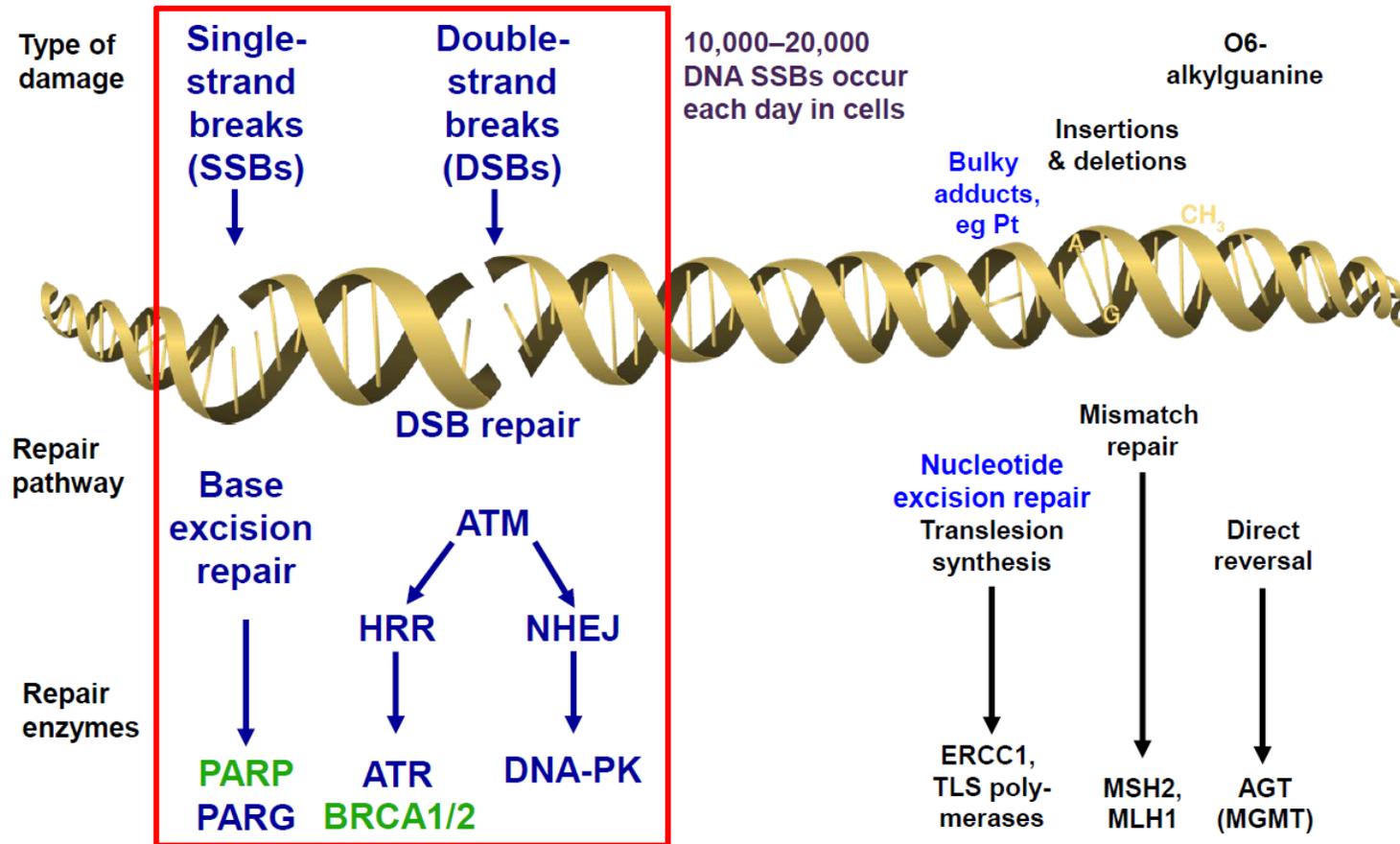


SEIN



OVAIRE

Systèmes de réparation des mutations de l'ADN double brin



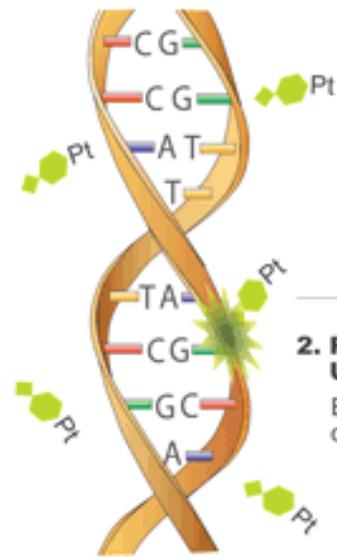
Jackson SP, Bishop CL. Drug Discovery World 2003; Fall:41–5

HR : homologous recombination
 NHEJ : nonhomologous end joining

Létalité synthétique : exploiter une faiblesse de la cellule tumorale

1. PLATINUM CHEMOTHERAPY

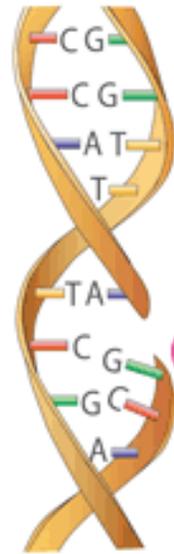
Inflicts DNA damage via monoadducts and DNA crosslinking



2. PARP1 UPREGULATION

Base-excision repair of DNA damage

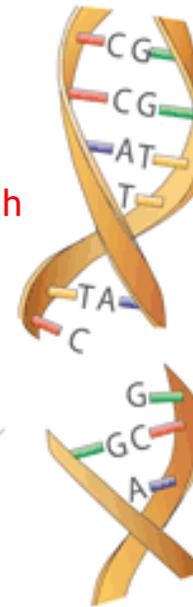
PARP1



3. PARP1 INHIBITION

DNA base-excision repair disabled

PARP1
Parp1nh



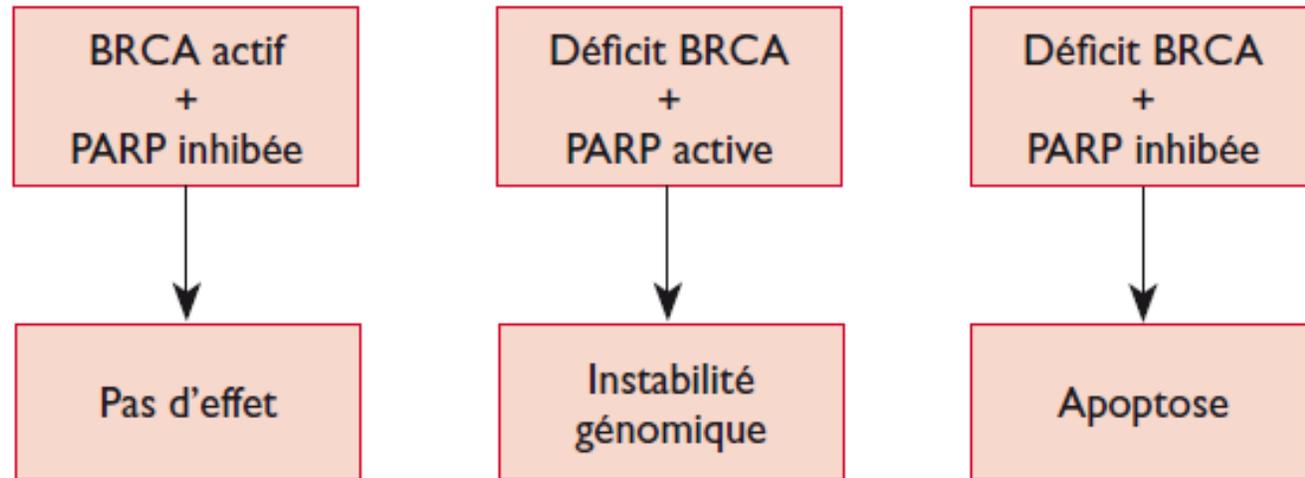
4. REPLICATION FORK COLLAPSE

Double strand DNA break

BRCA1
BRCA2

CELL SURVIVAL

CELL DEATH

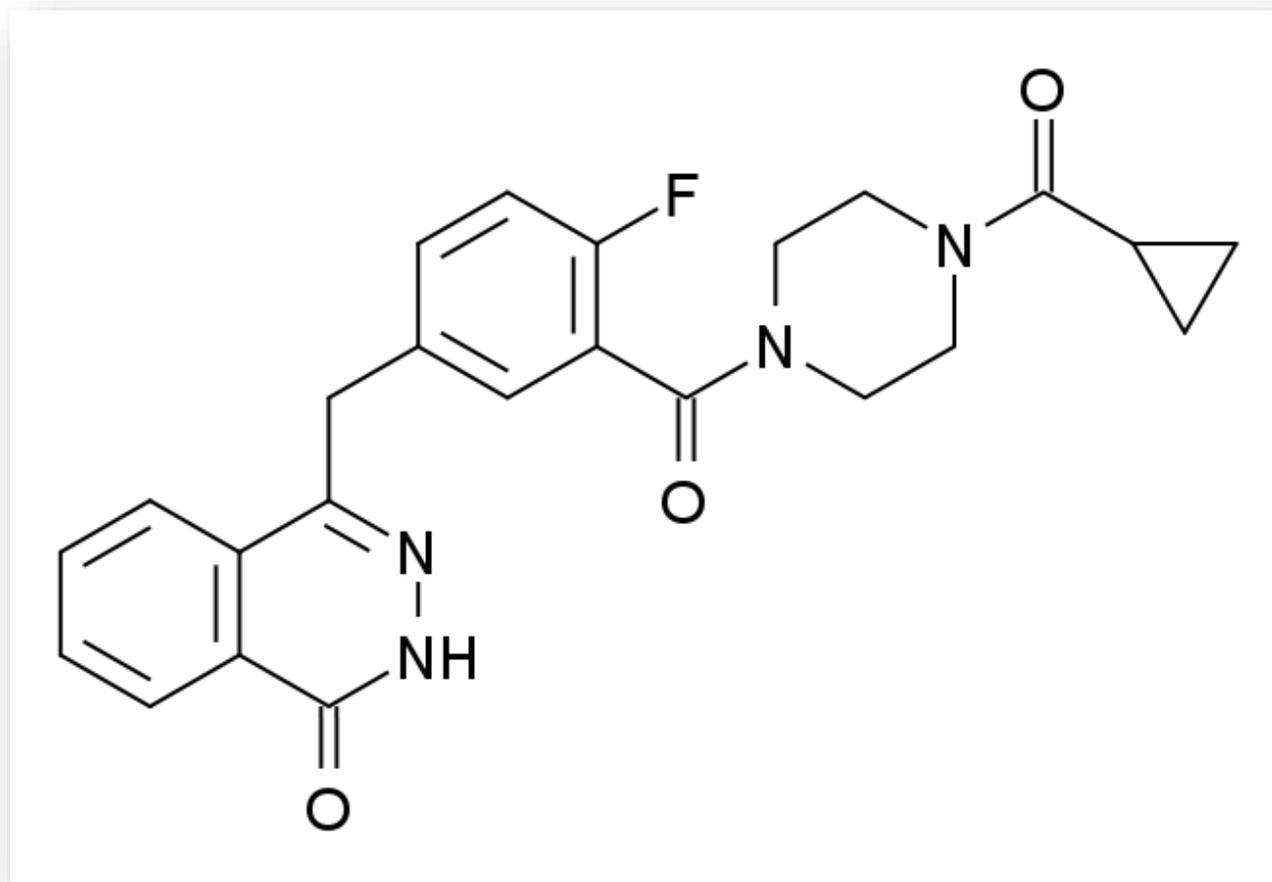


- Pour les cellules tumorales présentant une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ... Les cassures simple-brin non réparées du fait de l'inhibition de PARP1 se transforment en cassures double-brin au cours de la réplication de l'ADN, la voie HR étant inopérante. Cela entraîne un arrêt du cycle cellulaire en G2/M conduisant à l'apoptose de la cellule

Inhibiteurs de PARP utilisés en clinique

- Talazoparib (BMN673 now MDV3800), 1 mg QD
- Olaparib (AstraZeneca), 400 mg BID, 16 pills per day
- Veliparib (Abbvie), 400 mg BID
- Rucaparib (Clovis), 600 mg BID
- Niraparib (Tesarro), 300 mg QD

Olaparib : chef de file



Structure chimique de l'olaparib

OLAPARIB : études princeps

- ▶ Phase I
- ▶ Evaluation de l'olaparib sur 60 personnes porteuses de divers cancers
- ▶ 20 cancers de l'ovaire, 9 cancers du sein, 22 porteurs d'une mutation constitutionnelle de BRCA
- ▶ Effet antitumoral uniquement chez les patients porteurs de mutation BRCA, 63% de bénéfices cliniques chez ces patients, 28% (13/46) de réponse selon le critères RECIST dans le cancer de l'ovaire BRCAm

(Fong et al, JCO 2008)

OLAPARIB en monothérapie phase II

Patientes BRCA-/-

Ovaire

- 57 patientes avec cancer de l'ovaire récidivant
- Olaparib 400mg x2/jour ou 100mg x2/jour
- Taux de réponse tumorale de 33% au dosage de 400mg x2/jour (33 patientes)
- Bonne tolérance

(Audey et al, Lancet 2010)

Sein

- 54 patientes avec cancer du sein avancé
- Olaparib 400mg x2/jour ou 100mg x2/jour
- Taux de réponse tumorale de 41% au dosage de 400mg x2/jour (27 patientes)
- Bonne tolérance

(Tutt et al, Lancet 2010)

OLAPARIB en monothérapie phase II

Patientes BRCA-/-

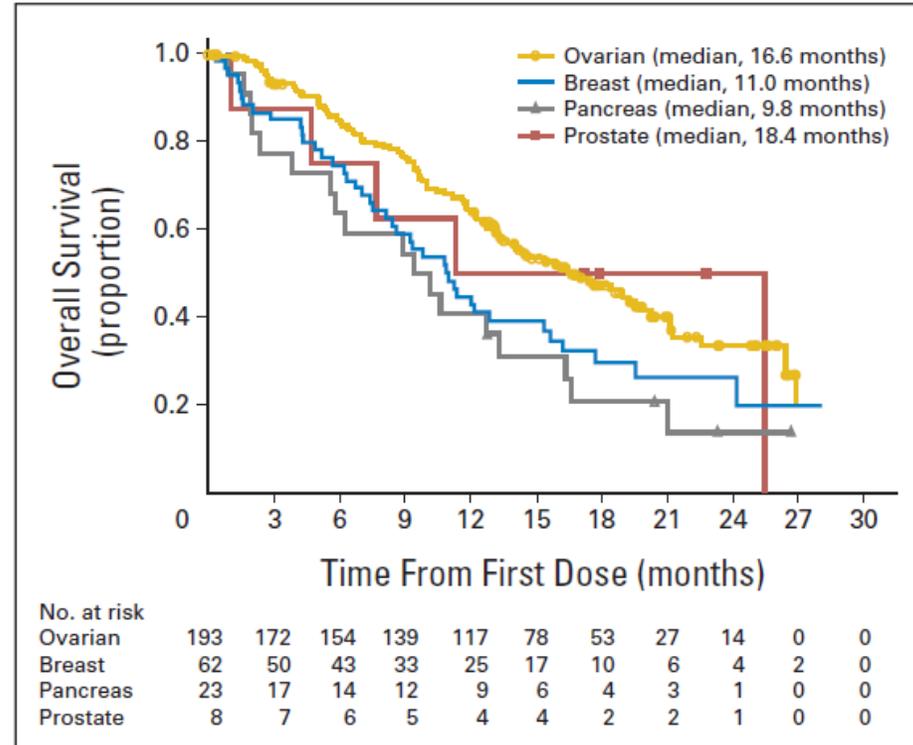
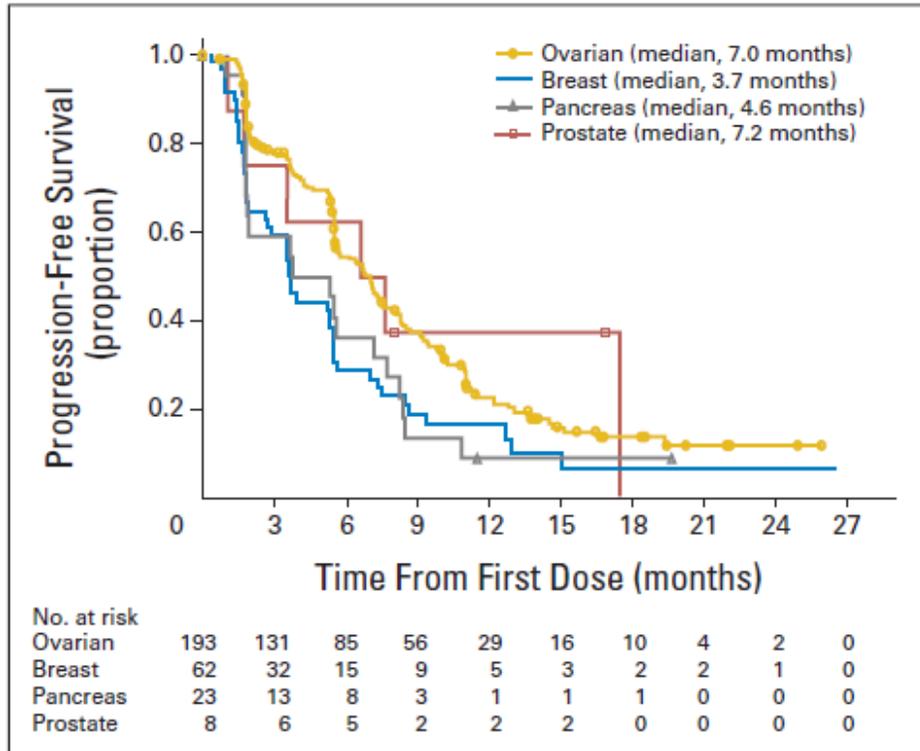
Response	Ovarian (n = 193)		Breast (n = 62)	
	No.	%	No.	%
Tumor response rate	60	31.1	8	12.9
95% CI	24.6 to 38.1		5.7 to 23.9	
CR*	6	3	0	0
PR*	54	28	8	13
Stable disease ≥ 8 weeks	78	40	29	47
95% CI	33.4 to 47.7		34.0 to 59.9	
Stable disease	64	33	22	36
Unconfirmed PR	12	6	7	11
PD†	41	21	23	37
95% CI	15.7 to 27.7		25.2 to 50.3	
RECIST progression	33	17	16	26
Early death‡	8	4	7	11
Not evaluable	14	7	2	3
No follow-up assessments	12	6	2	3
Stable disease < 8 weeks	2	1	0	0

Multicentrique
 Cancer de l'ovaire résistant aux platines
 Cancer du sein ≥ 3lignes métastatiques

Kaufman B, JCO Janv 2015

OLAPARIB en monothérapie phase II

Patientes BRCA-/-



Multicentrique
 Cancer de l'ovaire résistant aux platines
 Cancer du sein ≥ 3lignes métastatiques

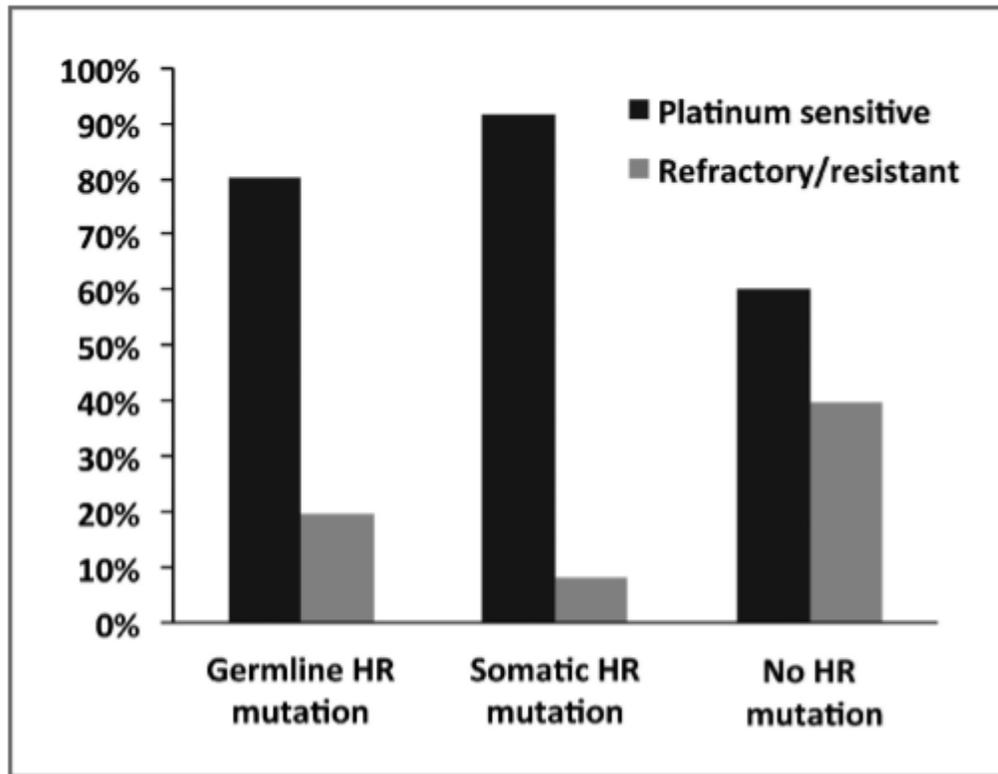
Kaufman B, JCO Janv 2015

Inhibiteurs de PARP et cancer de l'ovaire



BRACNESS et cancer de l'ovaire

- ▶ Classification des cancers de l'ovaire en fonction de l'intervalle sans progression après une chimiothérapie par sels de platine
- ▶ Les mutations constitutionnelles et somatiques de BRCA1/2 et des gènes de RH sont prédictives de la réponse aux sels de platine

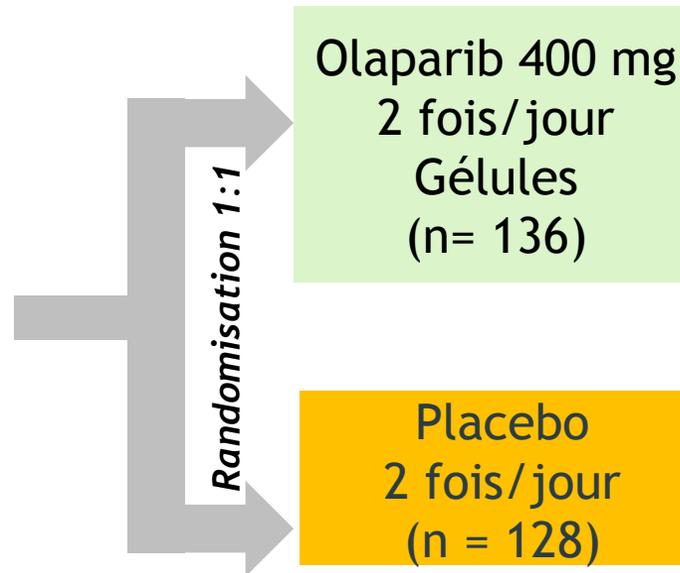


((Pennington Clin Cancer Res 2014))

Etude pivot 019

- ▶ Etude de **phase II**, multicentrique (16 pays) , randomisée , en double aveugle
- ▶ Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'OLAPARIB 400 mg deux fois par jour en monothérapie en **entretien**
- ▶ **Cancer de l'ovaire en rechute platine sensible**

Patientes en rechute d'un cancer sévère de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, sensible au platine, avec ou sans mutation du gène *BRCA1/2*
(N = 265)



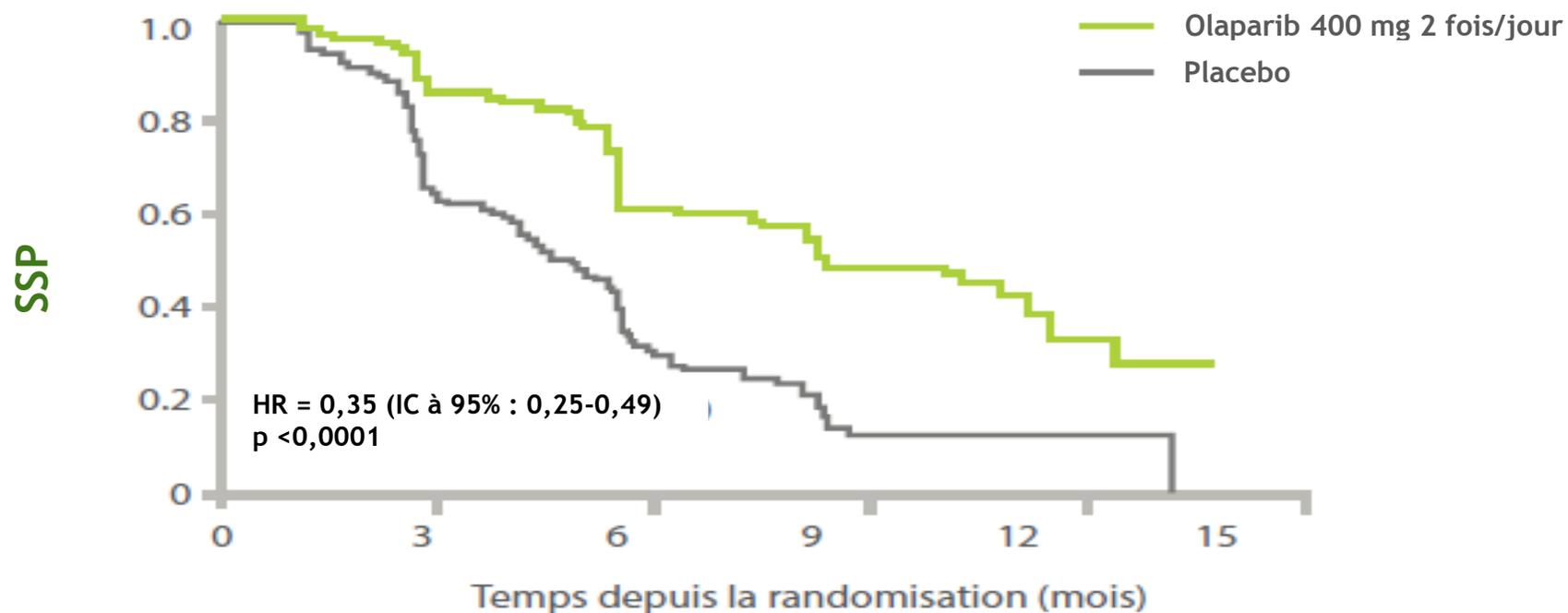
Traitement jusqu'à progression de la maladie en l'absence de toxicité inacceptable

SSP ?

Réalisation d'une analyse pré-programmée en fonction du statut *BRCAm* (22% de patientes mutées *BRCA*)

Survie Sans Progression

3,6 mois de gain dans la population globale

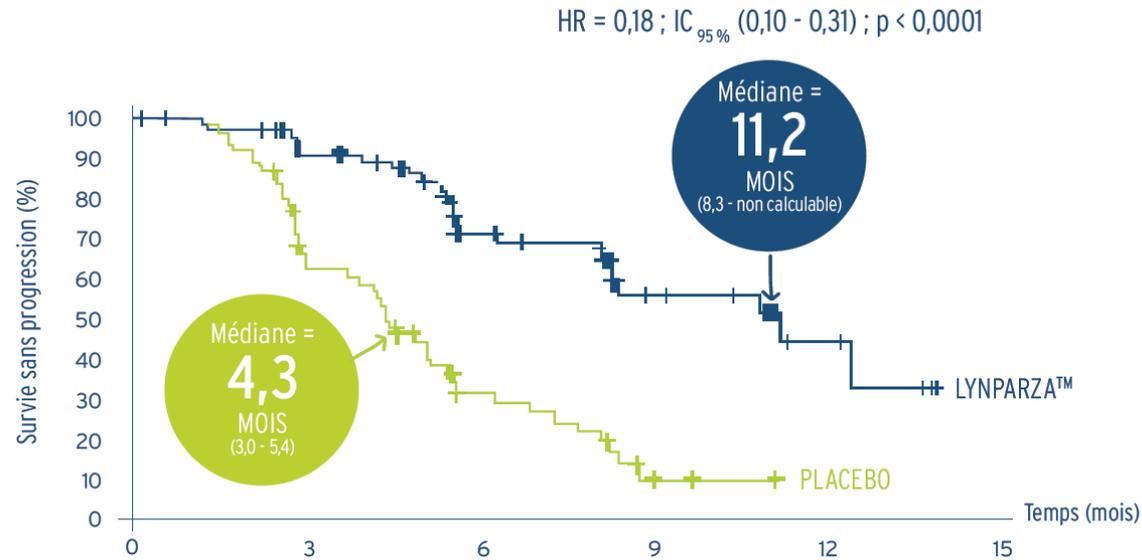


Amélioration statistiquement significative de **la survie sans progression** dans la population globale d'analyse avec **8,4 mois pour Lynparza™** versus **4,8 mois pour le placebo** ; HR = 0,35 [IC à 95 % : 0,25-0,49], p < 0,0001)

Analyses en sous-groupes selon le statut mutationnel des gènes *BRCA1/2*

- Analyse en sous-groupes prévue à l'avance
- SSP plus longue chez les patientes avec BRCAM que les autres
- Mais statut *BRCAM* était connu chez seulement 37 % des 265 patientes lors de l'inclusion
- **Une analyse rétrospective a donc été réalisée** afin d'élargir le sous-groupe de patientes chez qui le statut *BRCAM* était connu
- statut mutationnel des gènes *BRCA1/2* a pu être réalisée chez **96% (254/265)** des patientes
- **51,3% des patientes BRCA mutées (constitutionnel ou somatique)**

Gain de 6,9 mois en SSP chez les patientes BRCAm



- Médiane de SSP augmente de 6,9 mois, avec une baisse de 82% du risque de rechute IC95% (0,10-0,30; p < 0,0001)

Suivi médian : 5,6 mois (4,5 - 8,7) au 30 juin 2010

	LYNPARZA™	Placebo
Nombre d'événements/total de patientes (%)	26/74 (35 %)	46/62 (74 %)

Olaparib : approbation accéléré en France décembre 2014

Au plus tard, 8 semaines après la fin du ttt par sels de platine

OLAPARIB indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien

des patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Falope ou péritonéal primitif

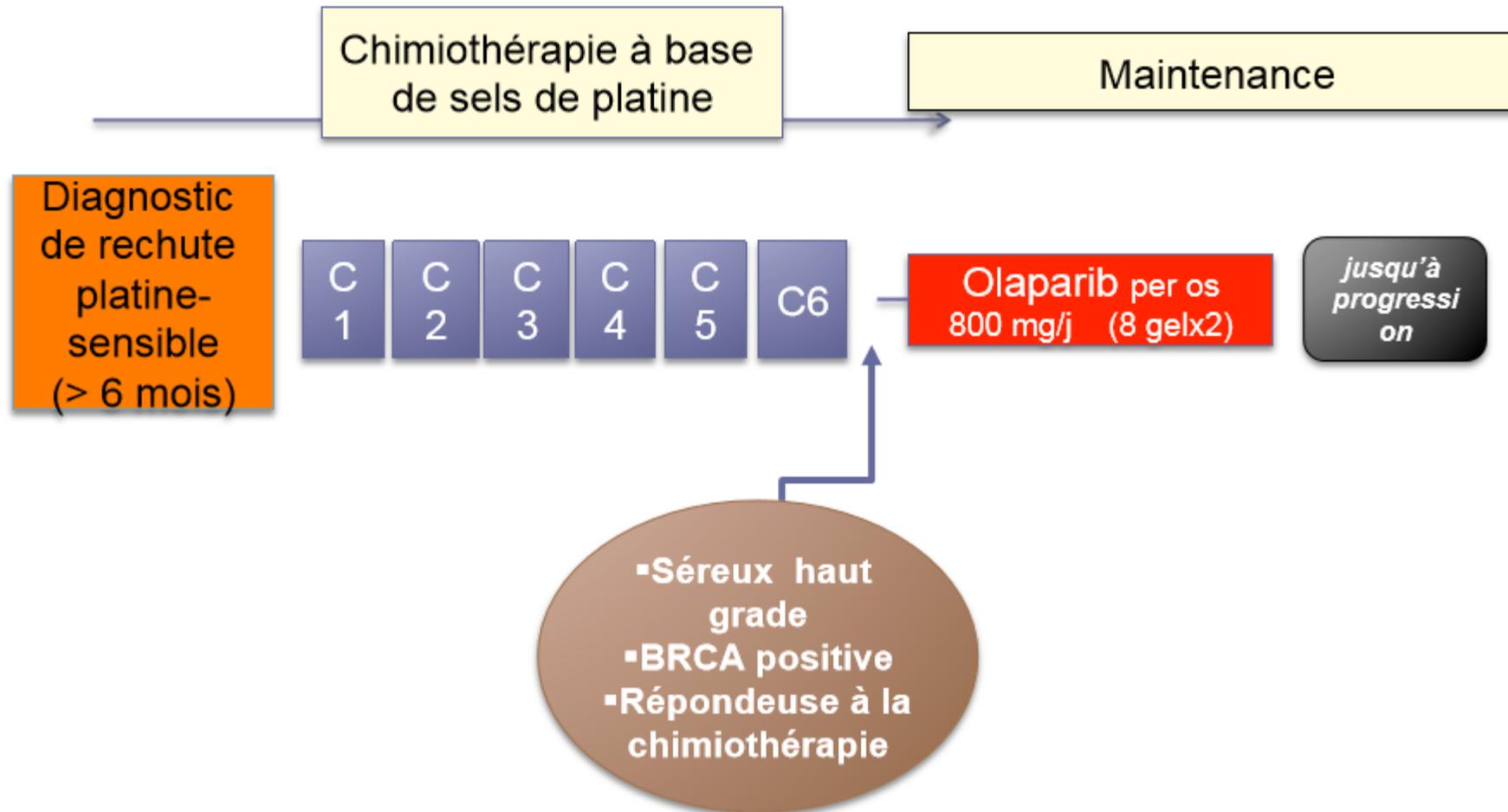
Stade 3 ou 4

récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (constitutionnelle et/ou somatique) et qui sont en réponse (partielle ou complète) à une chimiothérapie à base de sels de platine

CR : disparition de toutes les lésions cibles
PR : diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible

absence de progression de la maladie dans les six premiers mois après la dernière cure de l'avant dernière ligne de chimiothérapie à base de platine

Olaparib : approbation accéléré en France décembre 2014



Essais de phases III olaparib et cancer de l'ovaire

En entretien après réponse à une 1ere ligne de traitement à base de sels de platine
72 semaines

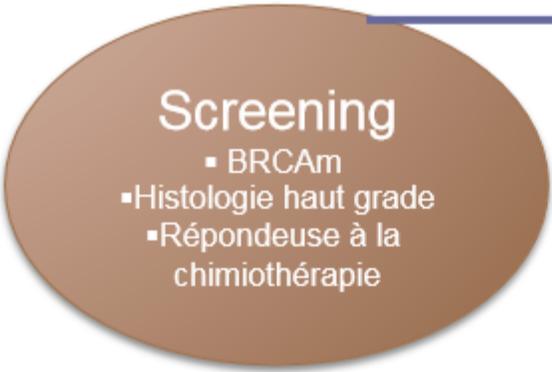
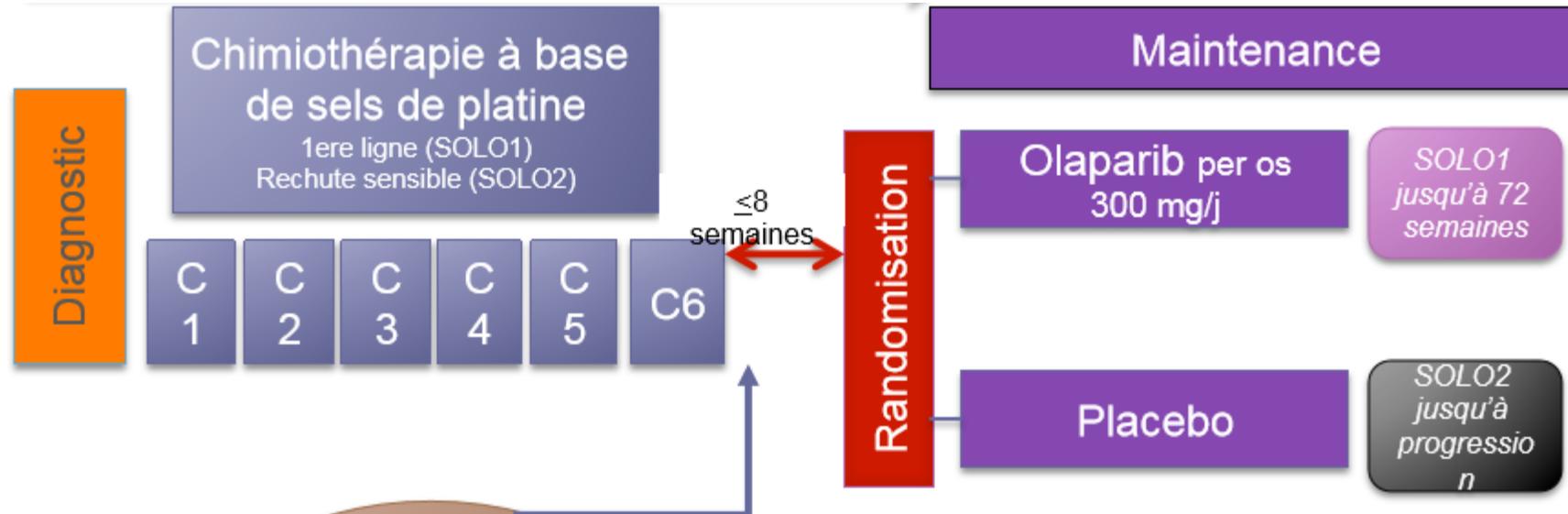
- Controlés randomisés
- Double aveugle
- Multicentriques

- Patientes **BRCA mutées**
- Olaparib 300x2
- Randomisation 2:1
- Recrutement terminé



En entretien après réponse au traitement
d'une rechute platine sensible
(=Confirmer les résultat de l'Etude 019)

Essais de phases III olaparib et cancer de l'ovaire



OBJECTIFS

Primaire : PFS

Secondaire : OS, tolérance, QOL, PFS seconde, PK, statut mutationnel somatique

- Partenariat avec Myriad pour le test compagnon
- En France, implication du réseau national oncogénétique sous l'égide du groupe coopérateur ARCAGY (Pr Pujade-Lauraine, Pr Ray-Coquard) et de l'InCa.

ARIEL2 (Rucaparib)

- ▶ Essai de phase II prospectif **pour identifier** les patientes susceptibles de répondre au RUCAPARIB selon l'**analyse génétique tumorale**
- ▶ Efficacité probable des PARP-inh en cas d'autres anomalies dans le système de réparation par recombinaison homologue
- ▶ Les anomalies de réparation par RH entraînent une perte d'hétérozygotie qui peut être mesurée par NGS

MacNeish IA et al, Clin Oncol. 2015

ARIEL2 : évaluer l'efficacité du Rucaparib dans trois sous groupes moléculaires prédefinis

Critères d'inclusion (n = 180)

- Haut grade séreux/endométrioides
 - Max BRCA connu à l'inclusion (n = 15)
- > 1 chimiothérapie à base de sels de platine
- Rechute platino-sensible, maladie mesurable
- Tissu tumoral (biopsie à l'inclusion et tissu archivé)

NGS du tissu tumoral permet de classer les patients

Rucaparib
600 mg x 2/24 h
jusqu'à progression

BRCA^{mut}

N=40

BRCA-like

N=80

Biomarqueurs négatifs

N=68

Analyse des sous-groupes HRD

Critère principal

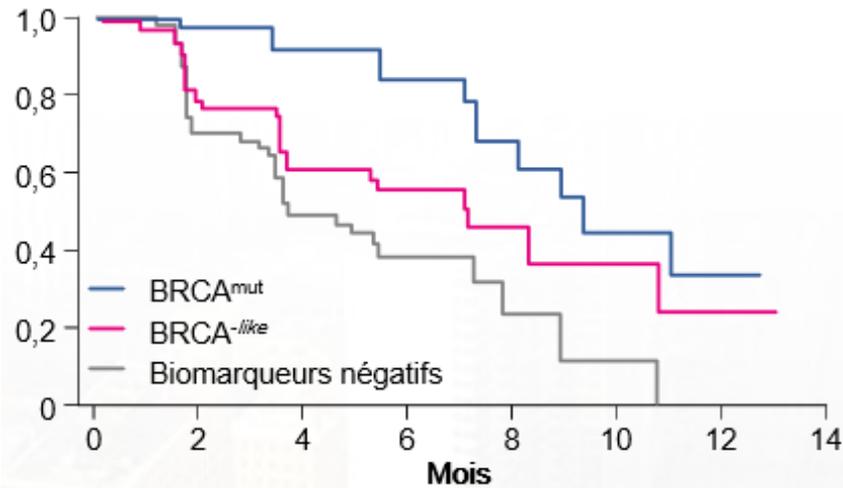
- SSP

Critères secondaires

- ORR
 - RECIST
 - RECIST + CA-125
- Toxicité
- PK

SSP selon le sous groupe moléculaire

Survie sans progression selon le sous-groupe moléculaire HRD



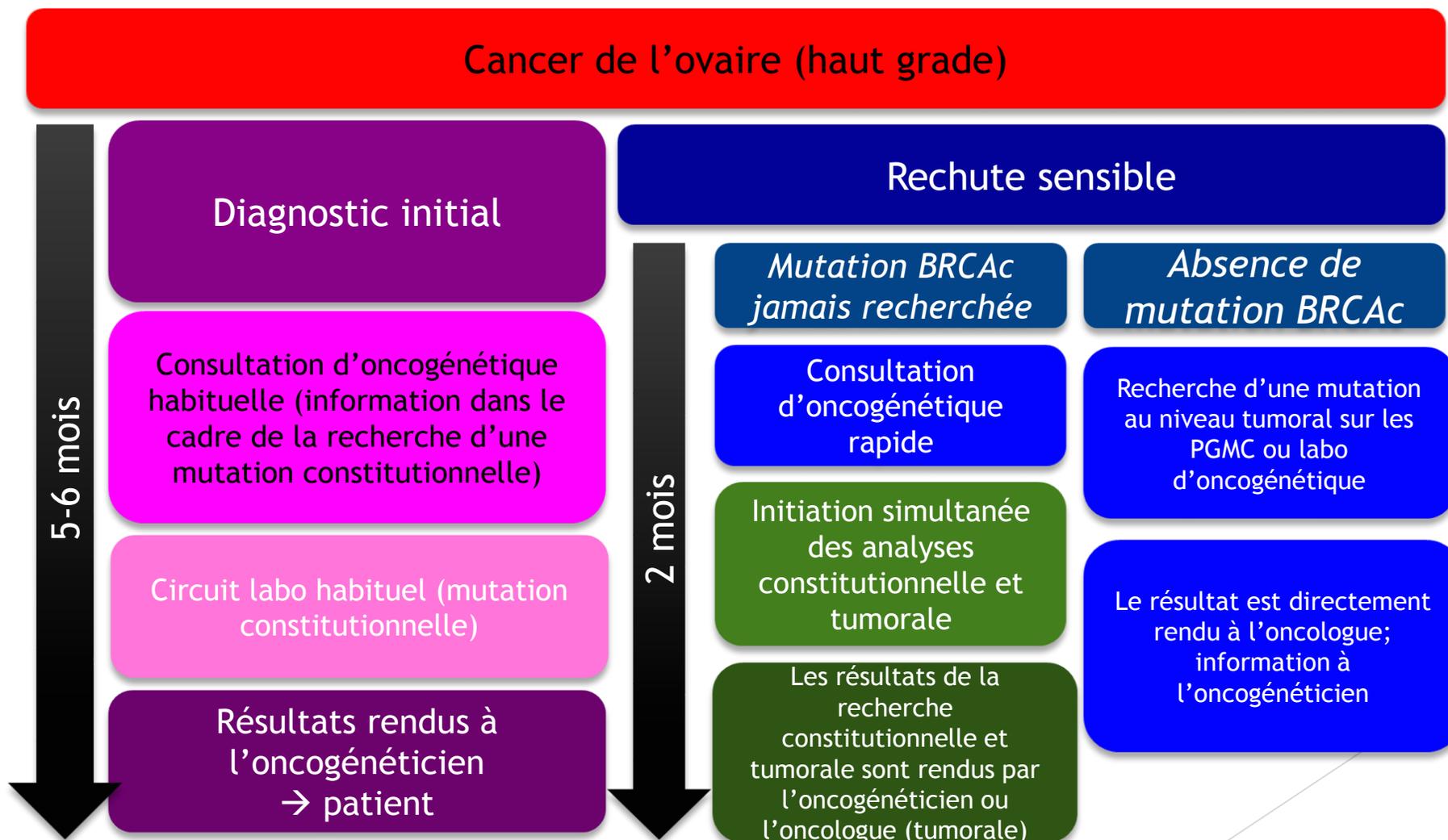
Sous-groupes HRD	SSP médiane, mois (IC ₉₀)
BRCA ^{mut}	9,4 (7,3-non atteint)
BRCA ^{-like}	7,1 (3,7-10,8)
Biomarqueurs négatifs	3,7 (3,5-5,5)

Comparaison par sous-groupes	HR (IC ₉₀)
BRCA ^{mut} versus biomarqueurs négatifs	0,47 (0,35-0,64)
BRCA ^{-like} versus biomarqueurs négatifs	0,61 (0,41-0,92)

- Efficacité chez BRCA^{mut} : attendue
 - Confirmation de l'activité BRCA^{-like} (HRD déficient) : inhibiteur de PARP efficace au-delà des mutations BRCA
- 60 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensibles aux sels de platine ?

Conduite à tenir pour la prescription des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire en France

Groupe expert GGC
Unicancer
Reco Saint-Paul de Vence
Janvier 2016



Questions

- ▶ **Quand utiliser les inhibiteurs de PARP?**
 - ▶ Traitement d'emblée vs rechute
 - ▶ A débiter avec la chimio ou en entretien ?
- ▶ **Etendre les indications**
 - ▶ Identification rigoureuse des cancers BRCAness
 - ▶ Associations de molécules (créer une sensibilité aux antiparp)

Inhibiteurs de PARP et cancer du sein

BRACNESS et cancer du sein

- ▶ Classification moléculaire des cancers du sein basée sur l'étude de leur transcriptome par micro arrey (Perou 2000, Sorlie 2003)
- ▶ Groupe des tumeurs basales (souvent triples négatives, overlap 75%)
- ▶ Certaines tumeurs basales sporadiques sont des phénocopies des tumeurs mutées BRCA
- ▶ 15% des cancers du sein sont triples négatifs
- ▶ 57% des cancers héréditaires avec mutation constitutionnelle de BRCA1 sont de triples négatifs
- ▶ 23% des cancers avec mutation constitutionnelle de BRCA2 sont triples négatifs

(Atchley et al, JCO 2008;26:4282-90)

Actuellement 6 inhibiteurs de PARP en cours d'évaluation dans le cancer du sein

Nom	Laboratoire	Phase en cours d'évaluation
Olaparib (AZD2281)	AstraZeneca	Phase III en adjuvant (OLYMPIA) et ≥ 3 e ligne métastatique (OLYMPIADE) pour des cancers du sein mutés BRCA
		Phase II néoadjuvant et métastatique
Veliparib (ABT-888)	Abbvie	Phase III en néoadjuvant en association dans les cancers du sein triples négatifs (M14 011)
		Phase II/III en métastatique (ligne 1 2) en association pour les cancers du sein BRCA mutés
Rucaparib	Clovis Oncology	Divers essais de phase II dont adjuvant TNBC + études dans des situations BRCAness sans mutation BRCA1/2
Talazoparib (BMN-673)	BioMarin	Phase III en situation avancée dans le cancer du sein muté BRCA (EMBRACA)
		Phase II en situation néoadjuvante et avancée dans le cancer du sein mute BRCA
Niraparib	Merck	Phase III en situation avancée (BRAVO)
CEP-9722	Teva	Phase I/II en situation avancée

Etudes d'enregistrements en cours parp-inh, patients porteurs de la mutation BRCA

Diagnostic

Néoadjuvant

Olaparib
Veliparib

Chirurgie

Adjuvant

Olaparib

Récidive métastatique

Avancée

Olaparib
Veliparib
Niraparib
Talazoparib

OLYMPIA : OLAPARIB adjuvant (entretien)

- ▶ Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle
- ▶ Efficacité et tolérance d'un traitement **adjuvant (entretien)** par olaparib vs placebo
- ▶ Patients présentant un cancer du sein primitif
 - **triple négatif**
 - **avec mutation constitutionnelle de BRCA1/2**
 - **ayant entièrement terminé leur traitement local et une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante**

OLYMPIA : CRITERES D'INCLUSION

► Deux groupes de patientes

APRÈS TRAITEMENT ADJUVANT :

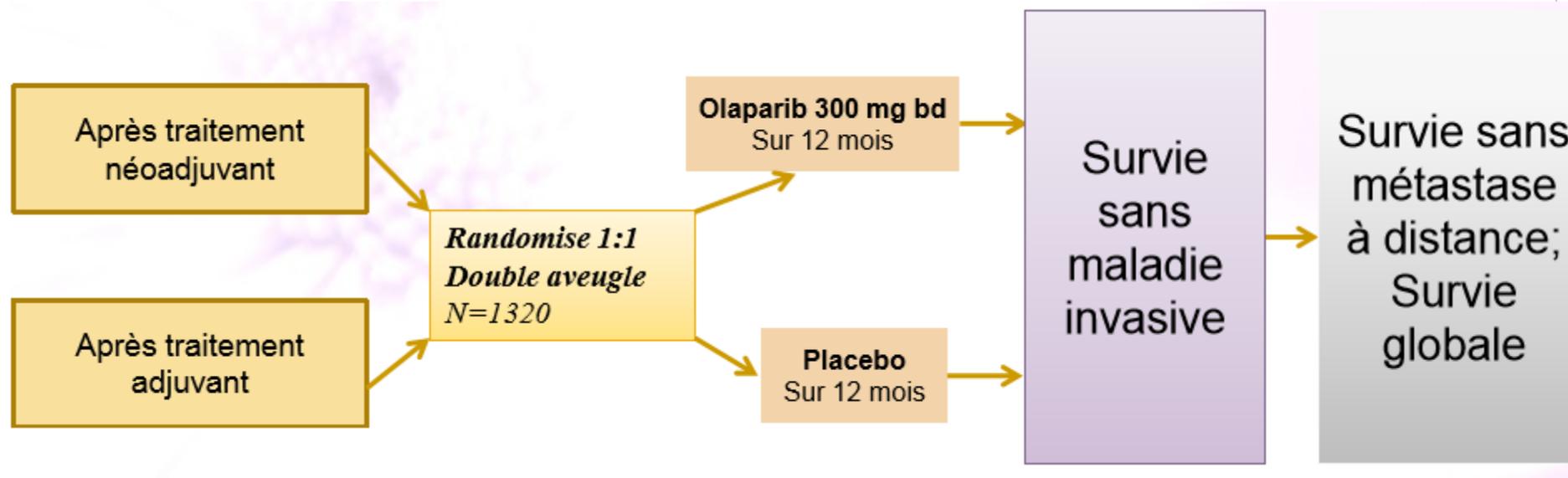
- **N+** ou tumeur primitive > 2 cm,
- traitées par et ayant terminé au moins **6 cycles d'une chimiothérapie adjuvante** contenant des anthracyclines et/ou des taxanes.

APRÈS TRAITEMENT NÉOADJUVANT :

- **non-RCH** à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante contenant des anthracyclines et/ou des taxanes
- **Aucun cycle additionnel de chimiothérapie n'est autorisé après l'intervention chirurgicale.**

OLYMPIA : SCHEMA D'ETUDE

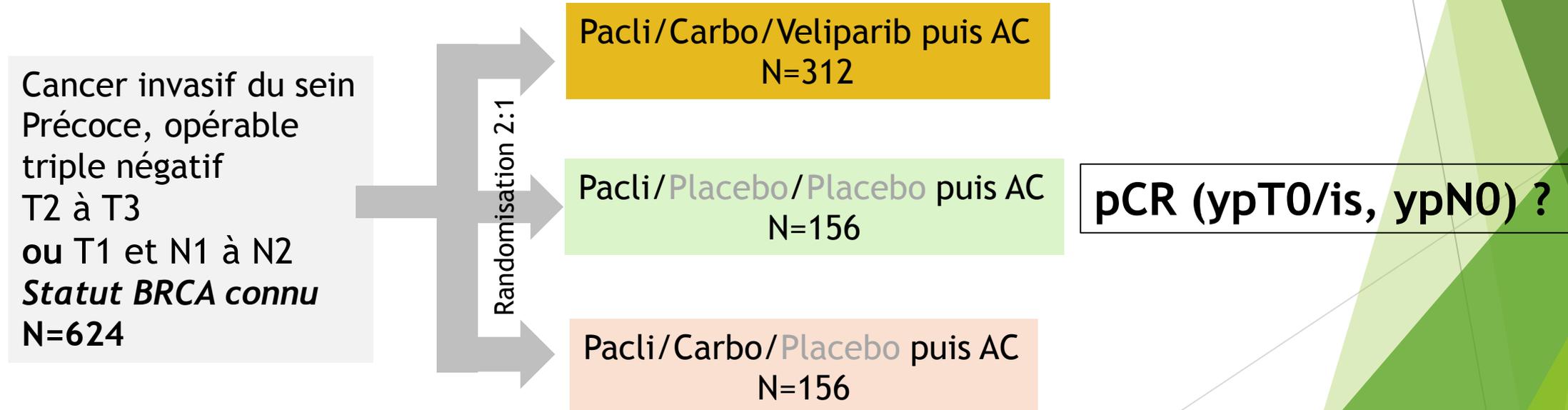
10 ans



- Récurrence loco-regionale du cancer du sein
- Métastase à distance
- La mort, toutes causes confondues
- Cancer du sein controlatéral
- Second cancer primaire métastasé (non-sein)

M14 011 : VELIPARIB Néoadjuvant

- ▶ Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle
- ▶ Efficacité et tolérance de l'ajout du veliparib + carboplatine à une chimiothérapie néoadjuvante standard



EMBRACA en 2015 : Talazoparib métastatique

- ▶ Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle
- ▶ Evaluer efficacité et tolérance Talazoparib (BMN 673) versus choix de l'oncologue

Cancers du sein avancés,
Patients BRCA mutés (HER2 neg)
2e ou 3e ligne de chimiothérapie
(Taxanes et anthracyclines et pas
de carboplatines)
N= 429

Randomisation 2:1

Talazoparib 1mg/jour

Choix de l'oncologue

- Capecitabine
- Eribuline
- Gemcitabine
- Vinorelbine

PFS ?

Metastases cérébrales (incluables seulement si traitées et stable à 1 mois de la fin du traitement)

Conclusions : inhibiteurs de PARP

- ▶ Promesses importantes dans des situations limitées mais à grand besoin médical
- ▶ Preuve de l'utilité clinique dans le cancer du sein localisé et avancé en cours (phases III)
- ▶ Biomarqueurs prédictifs identifiés: mutations constitutionnelles de BRCA 1 ou BRCA 2. Les mutations strictement tumorales probablement également (en cours de démonstration dans l'ovaire; essai Paola)
- ▶ Biomarqueurs additionnels en cours d'évaluation (BRCAness, autres gènes du HRD, etc)

Questions en suspend

- ▶ Quelles sont les toxicités au long cours ?
- ▶ Comment améliorer l'accès aux tests génétiques ?
- ▶ Quelle est la place des inhibiteurs de PARP en prévention ?