

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

Cancers de l'ovaire BRCA

Isabelle Ray-Coquard, Catherine Genestie,
Laurence Gladieff, Alexandra Leary, Alain
Lortholary, Dominique Stoppa-Lyonnet



PRE-REQUIS

les données analysées ne concernent que l'**olaparib**, seul inhibiteur de PARP ayant à ce jour obtenu une AMM

Définition des mutations constitutionnelles et somatiques :

Les mutations **constitutionnelles** (ou germinales) sont mises en évidence à partir d'ADN extrait d'un prélèvement sanguin ou de salive. Elles sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme.

Les mutations **somatiques** (auxquelles nous faisons références ici) sont présentes uniquement au niveau de la tumeur. Leur caractère somatique est déduit de leur absence au niveau constitutionnel;

Nous recommandons que toute mutation (quelle que soit son origine) soit validée comme délétère en se référant à la base UMD BRCA1/2 ou à un laboratoire d'oncogénétique.



Quelles sont les indications de consultation d'oncogénétique ?

- **Toute recherche de mutation constitutionnelle *BRCA* doit être accompagnée d'une consultation d'oncogénétique** **Accord d'experts**
- **Une consultation d'oncogénétique doit être proposée :** **Niv 1, grade A**
 - Devant tout cas d'adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal de haut grade (OMS) de type séreux, endométrioïde, indifférencié, carcinosarcome (WT1), ou à cellules claires,
 - Quels que soient l'âge et l'histoire familiale.
- **Autre types histologiques:**
 - pour un adénocarcinome séreux de bas grade ou mucineux, si il existe un contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire:
 - Chez une patiente atteinte également à la fois d'un ADK mammaire et d'un adénocarcinome de l'ovaire
 - Chez une patiente dont une apparentées de 1er degré ou de second degré, si l'intermédiaire est un homme, est atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Accord d'experts



Quand doit-on proposer cette consultation d'oncogénétique ?

Accord d'experts

- La consultation d'oncogénétique doit être proposée dès le diagnostic ou dès que possible si elle n'a pas été faite au primo-diagnostic, selon le circuit standard (diapositive suivante). Cette proposition est à privilégier.
- En cas de rechute sensible (> 6 mois), si le statut constitutionnel *BCRA* est inconnu, la consultation initiale de génétique est organisée selon un circuit rapide (diapositive suivante). Les analyses constitutionnelles et tumorales seront réalisées en parallèle.
- En cas de possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique si le statut *BCRA* constitutionnel est inconnu, les analyses seront réalisées selon un circuit rapide.



Quand doit-on proposer une recherche de mutation tumorale de BRCA?

- **La recherche de mutation somatique de *BRCA* via une analyse tumorale doit être proposée en cas de :**
 - Rechute sensible sans mutation constitutionnelle délétère de *BRCA* identifiée
 - Rechute sensible avec statut constitutionnel de *BRCA* inconnu, en parallèle avec la recherche constitutionnelle.

Il n'y a pas d'indication à réaliser une recherche tumorale en cas de mutation constitutionnelle délétère connue de *BRCA*.

Niv 2, Grade B

- **Cette recherche ne peut être réalisée que dans un laboratoire labellisé par l'INCa** (plateformes, laboratoires d'oncogénétique).
- **Conditions:**
 - Echantillon tumoral préférable avant chimio (cf. groupe 1)
 - Privilégier les échantillons présentant la meilleure infiltration tumorale possible
 - Congélation /FFPE/lames blanches fraîchement coupées selon les recommandations de la plateforme correspondante de l'équipe soignante
 - Contrôle de la phase pré-analytique (ischémie, délai de fixation...)

Accord d'experts

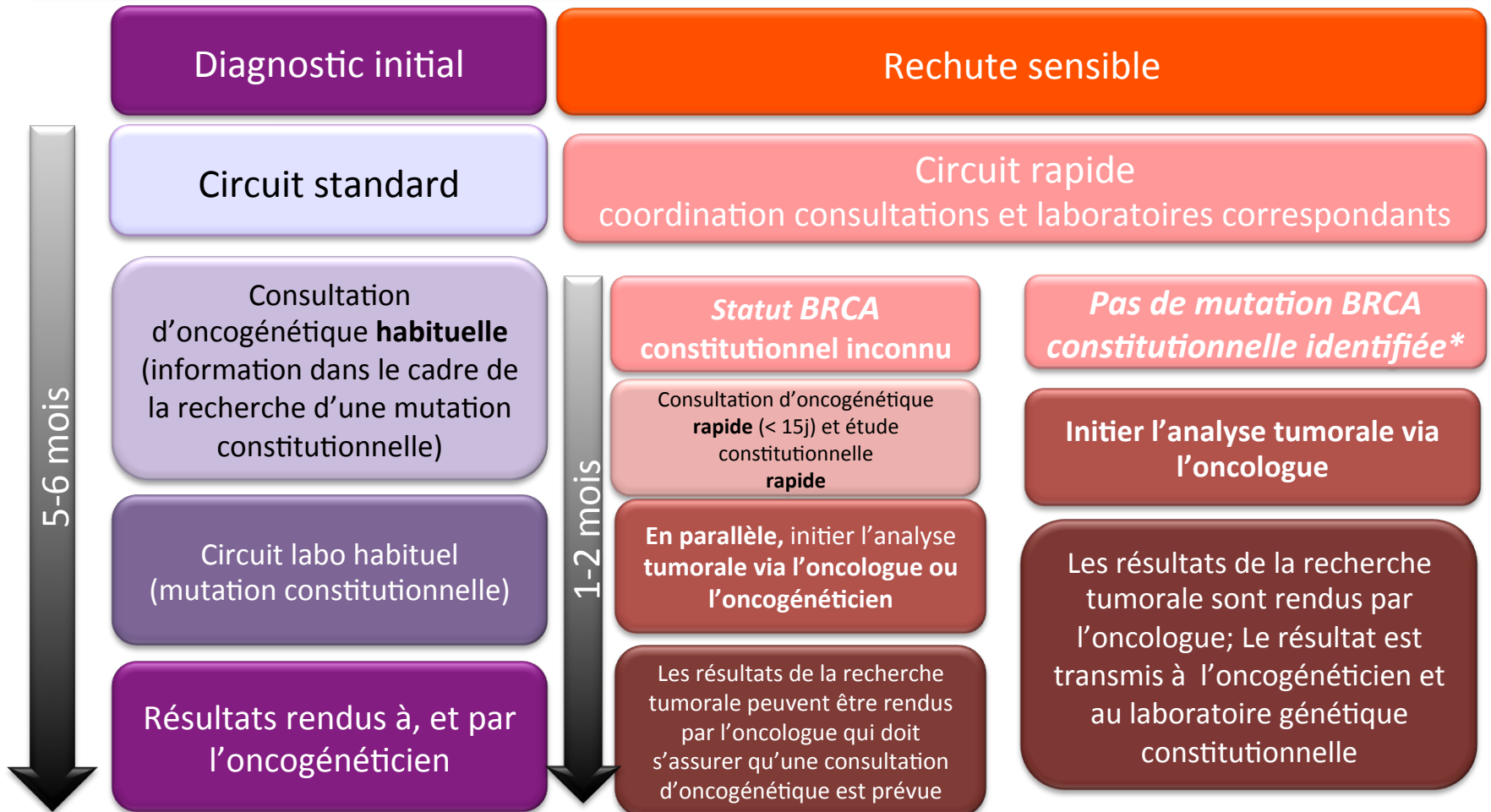


Circuit de prescription et de rendu des résultats des tests BRCA dans le cadre de l'AMM Olaparib

Accord d'experts avec le Groupe Génétique et Cancer

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de s

Cancer de l'ovaire (haut grade)



*pas d'indication à réaliser une recherche tumorale en cas de mutation constitutionnelle connue de BRCA . Si analyse ancienne, reconsidérer en parallèle une nouvelle analyse constitutionnelle



Quelles sont les indications des inhibiteurs de PARP (olaparib) ?

- Cancer de l'ovaire, du péritoine ou des trompes **de haut grade séreux, et**
- Mutation délétère *BRCA* (constitutionnelle ou somatique), **et**
- En rechute sensible, **et**
- En entretien après une nouvelle réponse à une chimiothérapie comportant un sel de platine (PR + CR).

Niveau 2 Grade B

- Cancer de l'ovaire, du péritoine ou des trompes **haut grade quel que soit le type histologique**, après discussion en RCP de recours **et**
- Mutation délétère *BRCA* (constitutionnelle ou somatique), **et**
- En rechute sensible, **et**
- En entretien après une nouvelle réponse à une chimiothérapie comportant un sel de platine (PR + CR).

Accord d'experts

Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. *Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer*. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92

Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer : a preplanned retrospective analysis of outcome by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol* 2014;16:e158



Comment prescrire un inhibiteur de PARP (olaparib) ?

- **En monothérapie**
- **A la dose de 400 mg (soit 8 gélules) deux fois par jour, matin et soir, à distance des repas (2h00 avant ou 1h00 après) (Données AMM), à débiter :**
 - ≤ 8 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie,
 - Si toxicités hématologiques résolues (\leq grade 1)
 - Si Bilirubine totale $\leq 1,5$ N,
 - n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (étude clinique en cours),
 - Pas de recommandations spécifiques chez les sujets âgés
- **Surveillance sous traitement :**
 - NFS+P mensuelle au cours des 12 premiers mois de traitement puis de façon périodique ensuite.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à progression



Comment gérer les principaux effets secondaires ?

Adaptation de la dose :

- Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée.
- Deux réductions de dose sont recommandées :
 - 200 mg (4 gélules) deux fois par jour
 - 100 mg (2 gélules) deux fois par jour



Comment gérer les principaux effets secondaires ?

Toxicité hématologique : anémie

<p>CTCAE grade 2 ($8 \leq \text{Hb} < 10$ g/dL)</p>	<p>1^{er} épisode:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique et bilan d'anémie - Poursuite du traitement ou interruption (4 semaines maximum) <p>2^{ème} épisode :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interruption (4 semaines maximum), +/- traitement symptomatique. <i>En l'absence de correction en 4 semaines, consultation d'hématologie.</i> - Reprise à dose réduite dès que $\text{Hb} \geq 9$ g/dL : 200 mg 2 fois jour au premier palier, 100 mg 2 fois par jour au 2^{ème} palier.
<p>CTCAE grade 3 ($\text{Hb} < 8$ g/dL) Si neutropénie et/ou thrombopénie associées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt du traitement pour 4 semaines maximum - Traitement symptomatique approprié si nécessaire. - En l'absence de correction en 4 semaines, la patiente doit être référée à un hématologue - Le traitement peut être repris à dose réduite dès que $\text{Hb} \geq 9$ g/dL : 200 mg 2 fois jour au premier palier, 100 mg 2 fois par jour au 2^{ème} palier.

→ Si taux d'Hb < 8 g/dL malgré 2 réductions de dose, et si plus d'une transfusion CGR est nécessaire, le traitement doit être interrompu définitivement

→ En cas de syndrome myélodysplasique et/ou de leucémie aigue confirmés, arrêt définitif du traitement.



Comment gérer les principaux effets secondaires ?

Toxicité hématologique : neutropénie

<p>CTCAE grade 3 ou plus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption (4 semaines maximum). - En l'absence de correction en 4 semaines, consultation d'hématologie pour myélogramme et/ou analyse cytogénétique du sang. - Prise en charge adaptée, avec possibilité d'utiliser un traitement par G-CSF, qui devra être interrompu au moins 24h avant la réintroduction du traitement (7 jours en cas de forme pégylée). - Reprise dès que $PNN \geq 1,5 \times 10^9/L$ - En cas de nouvel épisode, reprise à dose réduite : 200 mg 2 fois jour au premier palier, 100 mg 2 fois par jour au 2^{ème} palier.
<p>Neutropénie fébrile</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La CAT est la même, sauf que le traitement sera repris dès le premier épisode à dose réduite : 200 mg 2 fois jour au premier palier, 100 mg 2 fois par jour au 2^{ème} palier.

→ **En cas de syndrome myélodysplasique et/ou de leucémie aigue confirmés, arrêt définitif du traitement.**



Comment gérer les principaux effets secondaires ?

Toxicité digestive

Généralement modérée et maximale entre 1^{er} et 6^{ème} mois

Pas de prophylaxie anti émétique systématique

CTCAE grade ≥ 1

1er épisode:

- Mise en route d'un anti émétique (ex. Metoclopramide 10 mg une demi heure avant la prise du traitement).

Nota Bene: une collation légère peut parfois suffire

- Si insuffisant, interruption du traitement et reprise à la même dose.

Episodes suivants:

Si persistance des symptômes malgré les antiémétiques, les interruptions et ré introductions de traitement, reprendre le traitement à dose réduite:

- 200 mg 2 fois jour au premier palier
- 100 mg 2 fois par jour au 2^{ème} palier



Situations particulières : Inhibiteur de PARP et allergie au platine

Accord d'experts

En cas d'allergie au platine, il n'est pas recommandé de prescrire l'olaparib après une chimiothérapie ne comportant pas de platine (carboplatine, cisplatine ou oxaliplatine).

Il n'existe aucune donnée bibliographique concernant un traitement de maintenance par olaparib après chimiothérapie ne comportant pas de platine.



Situations particulières : Inhibiteur de PARP et résistance au platine

Accord d'experts

Il n'y a pas d'indication à proposer un traitement par olaparib en cas de rechute réfractaire ou résistante.

Les études de phase I-II montrent des taux de réponse constamment moindre qu'en cas de rechute sensible.

Il n'existe aucune étude randomisée olaparib vs traitement standard dans cette indication.



Situations particulières : Ré introduction de l'olaparib après traitement par un Inhibiteur de PARP

Accord d'expert

En cas de traitement antérieur par inhibiteur de PARP, il n'est pas recommandé de prescrire l'olaparib après une chimiothérapie à base de platine pour une rechute sensible.

Il n'existe aucune donnée bibliographique concernant un traitement de maintenance par olaparib après chimiothérapie à base de platine chez des patientes antérieurement traitées par inhibiteurs de PARP.



Situations particulières : Introduction de l'olaparib en combinaison avec avastin

Accord d'expert

En cas de traitement de maintenance par bevacizumab, Il n'y a pas d'indication à proposer un traitement par olaparib en association.

- Rien à ce jour ne confirme l'intérêt en dehors d'une étude de phase I qui montre la faisabilité (aucune patiente présentant un cancer de l'ovaire n' a été incluse dans cette étude).
- Un essai en cours en première ligne : PAOLA1.
- Pas d'étude à ce jour en rechute sensible ni rechute résistante.

Phase I : *Dean E, Br. J. Cancer 2012; 106(3), 468-474.*



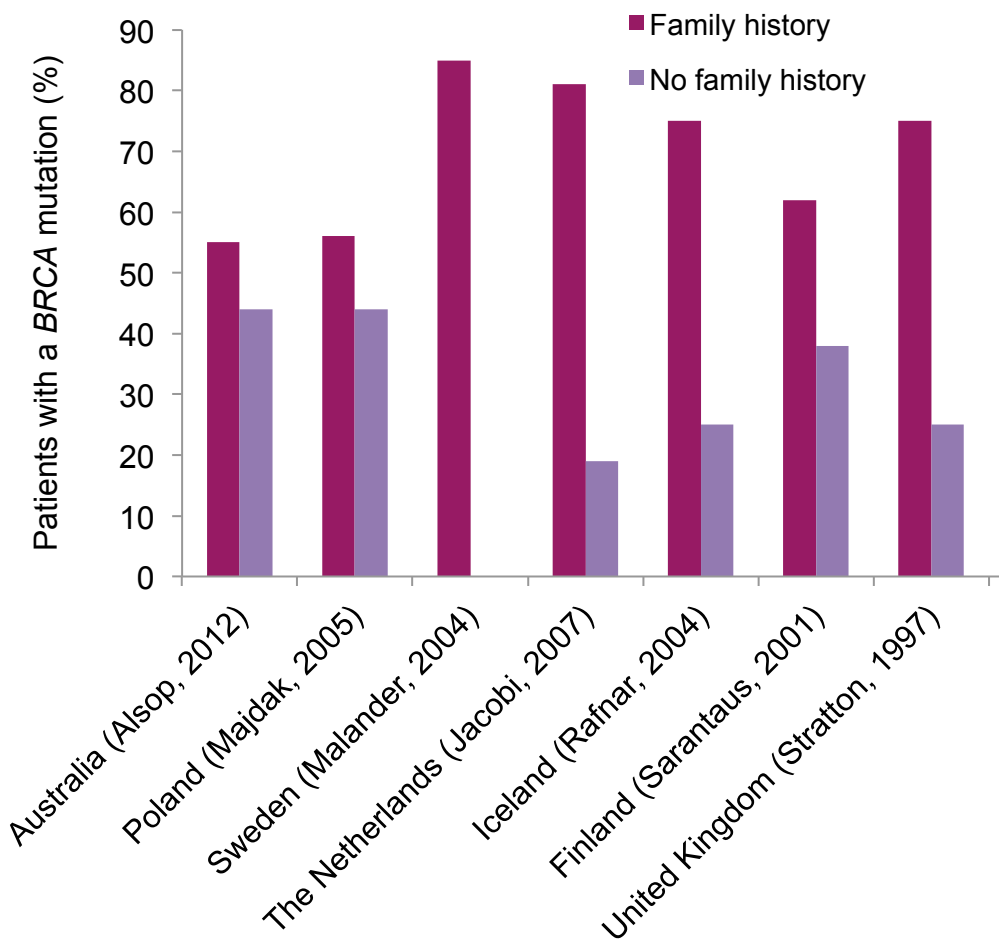
Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

- **Back up**



Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

Quelles sont les indications de consultation d'oncogénétique ?



Patientes mutées BRCA et histoire familiale évocatrice

15 à 44% des patientes mutées BRCA constitutionnelles n'ont pas d'histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire

En dehors de l'étude de Malander, pour chaque étude, la somme présence d'une histoire familiale et absence d'histoire familiale représente 100% des effectifs.

Alsop K, et al. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2654–2663.
Majdak EJ, et al. *Eur J Cancer* 2005;41(1):143–150.
Malander S, et al. *Eur J Cancer* 2004;40(3):422–428.
Jacobi CE, et al. *Genet Med* 2007;9(3):173–179.

Rafnar T, et al. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2788–2793.
Sarantaus L, et al. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):424–430.
Stratton JF, et al. *N Engl J Med* 1997;336(16):1125–1130.
Yazici H, et al. *Hum Mutat* 2002;20(1):28–34.

Estimations de génétique ?

par classe d'âge
muté

Table 2. Annual Risks of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers With Intact Ovaries

Age Group (years)	<i>BRCA1</i>				<i>BRCA2</i>			
	No. of Patients	No. of Cancers	Person-Years	Annual Risk (per 100,000 per year)	No. of Patients	No. of Cancers	Person-Years	Annual Risk (per 100,000 per year)
30-34	413	2	865.6	231.1	47	0	90.4	0
35-39	566	6	2,223.1	269.9	92	0	388.7	0
40-49	1,009	43	3,958.6	1,086.2	276	1	1,174.3	85.2
50-59	549	34	2,029.9	1,675.0	207	5	853.2	586.1
60-69	216	9	975.3	922.8	98	3	475.2	631.3
70-74	128	4	659.1	606.9	59	1	363.2	275.3
Total	2,881	98	10,711.6	914.9	779	10	3,344.9	299.0

NOTE. Forty-six cancers diagnosed at prophylactic oophorectomy were excluded from this analysis.

(années)	risque annuel (pour 100 personnes par an)	
	<i>mBRCA1</i>	<i>mBRCA2</i>
30–34	0.23	0.00
35–39	0.27	0.00
40–49	1.09	0.09
50–59	1.68	0.59
60–69	0.92	0.63
70–74	0.61	0.28



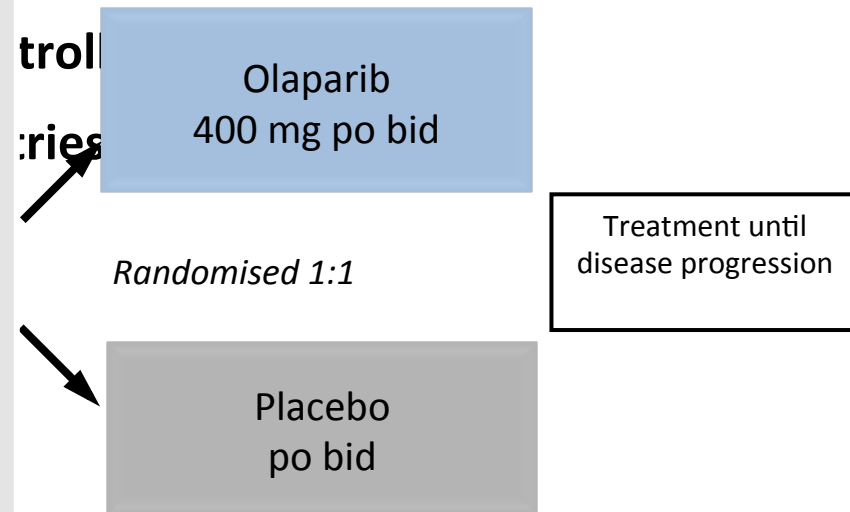
Study 19: A Phase II, randomised double-blind, multicentre study to assess the efficacy of olaparib in the treatment of patients with platinum-sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum-containing regimens

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

- **To assess the efficacy and safety of oral olaparib as a maintenance treatment in patients with platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer**

Patient eligibility:

- Platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer
- ≥ 2 previous platinum-containing regimens
- Last chemotherapy: platinum-based with a maintained response
- Stable CA-125 at study entry
- Randomisation stratification factors:
 - Time to disease progression on penultimate platinum therapy
 - Objective response to last platinum therapy
 - Ethnic descent



bid, twice daily; CA-125, cancer antigen 125; po. per os (by mouth)

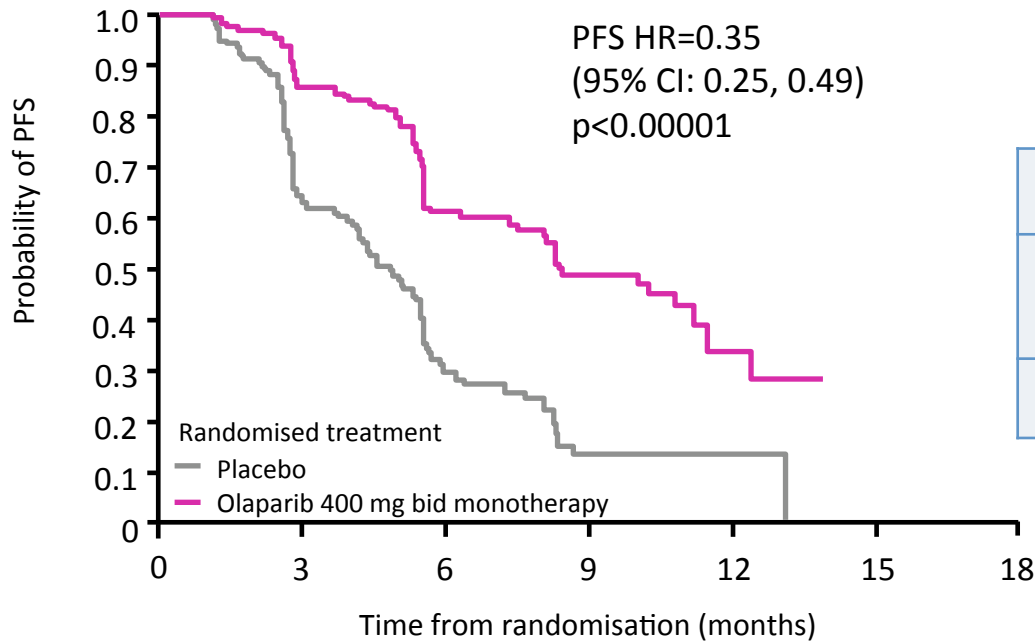


Study 19: Primary endpoint

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

At DCO 30 June 2010, the study met its primary endpoint of a statistically significant PFS benefit in the overall study population

Kaplan-Meier of PFS in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer



	Olaparib	Placebo
Events: patients (%)	60:136 (44%)	94:129 (73%)
Median (months)	8.4	4.8

- OS analyses in December 2011 (38% maturity) did not indicate PFS benefit translating into OS benefit in the overall population (HR=0.94, $p=0.75$)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival



Study 19: *BRCA* mutation status

Cancers du sein
Cancer
Soins

		Tumour <i>BRCA</i>				TOTAL
		Mutant	Wild type	Unknown significance	Missing*	
Germline <i>BRCA</i>	Mutant	71	3	0	22	96
	Wild type	20	69	6	22	117
	Unknown significance	0	0	4	1	5
	Missing	20	14	2	11	47
TOTAL		111	86	12	56	265

*gBRCA*m: n=96

*gBRCA*wt or unknown significance: n=122 (defined as '*gBRCA* wild type or *gBRCA* mutations of unknown significance')

*BRCA*m dataset: defined as either tumour or germline mt (n= **136**)

*BRCA*wt or unknown significance dataset: defined as 'Either wild type or mutation of unknown significance by either germline or tumour (and not *BRCA*m)' (n= **118**) *CAVEAT* some of the patients with missing tumour and wild type *gBRCA* could be *tBRCA* mt

Three patients have been defined as *BRCA* wt in tumour, *BRCA*m in germline; however, as single exon indels are not reported in tumour, these are considered false negatives by the tumour test

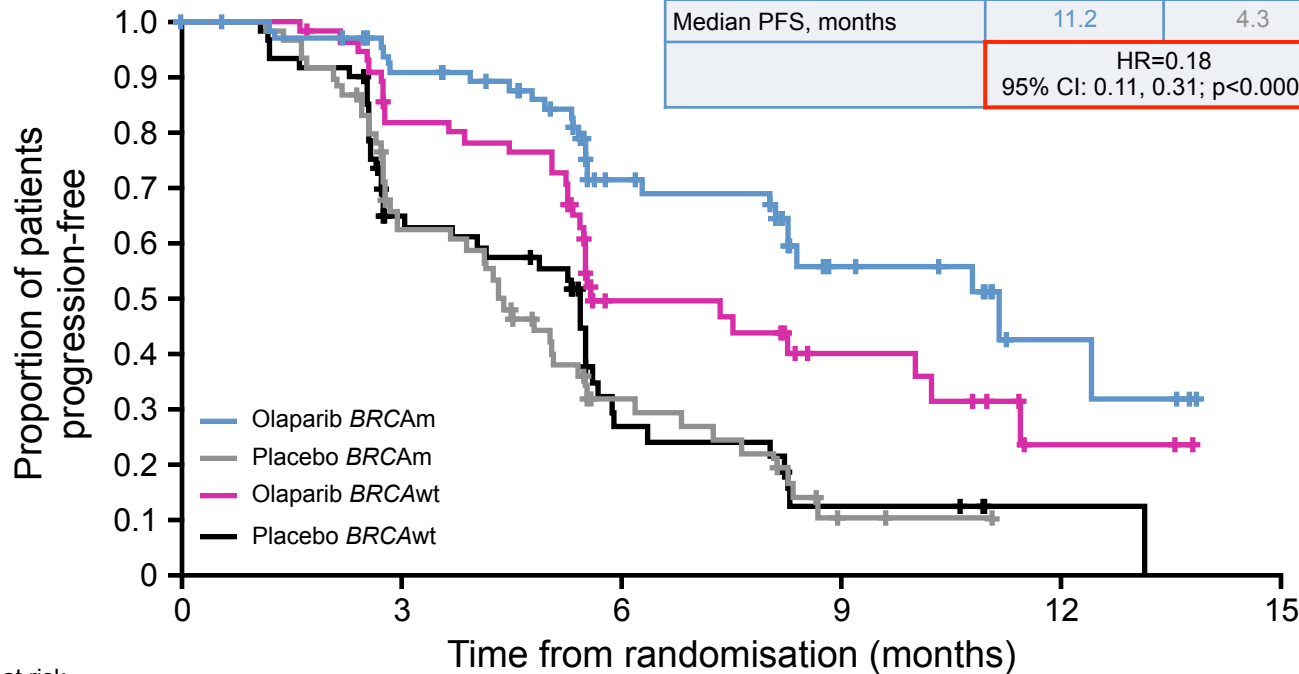
wt, wild-type; *gBRCA*m, germline *BRCA* mutation; *tBRCA*m, tumour *BRCA* mutation



Study 19: PFS by *BRCA* mutation status

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

	<i>BRCA</i> m (n=136)		<i>BRCA</i> wt (n=118)	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Events: total pts (%)	26:74 (35.1)	46:62 (74.2)	32:57 (56.1)	44:61 (72.1)
Median PFS, months	11.2	4.3	5.6	5.5
	HR=0.18 95% CI: 0.11, 0.31; p<0.00001		HR=0.53 95% CI: 0.33, 0.84; p=0.007	



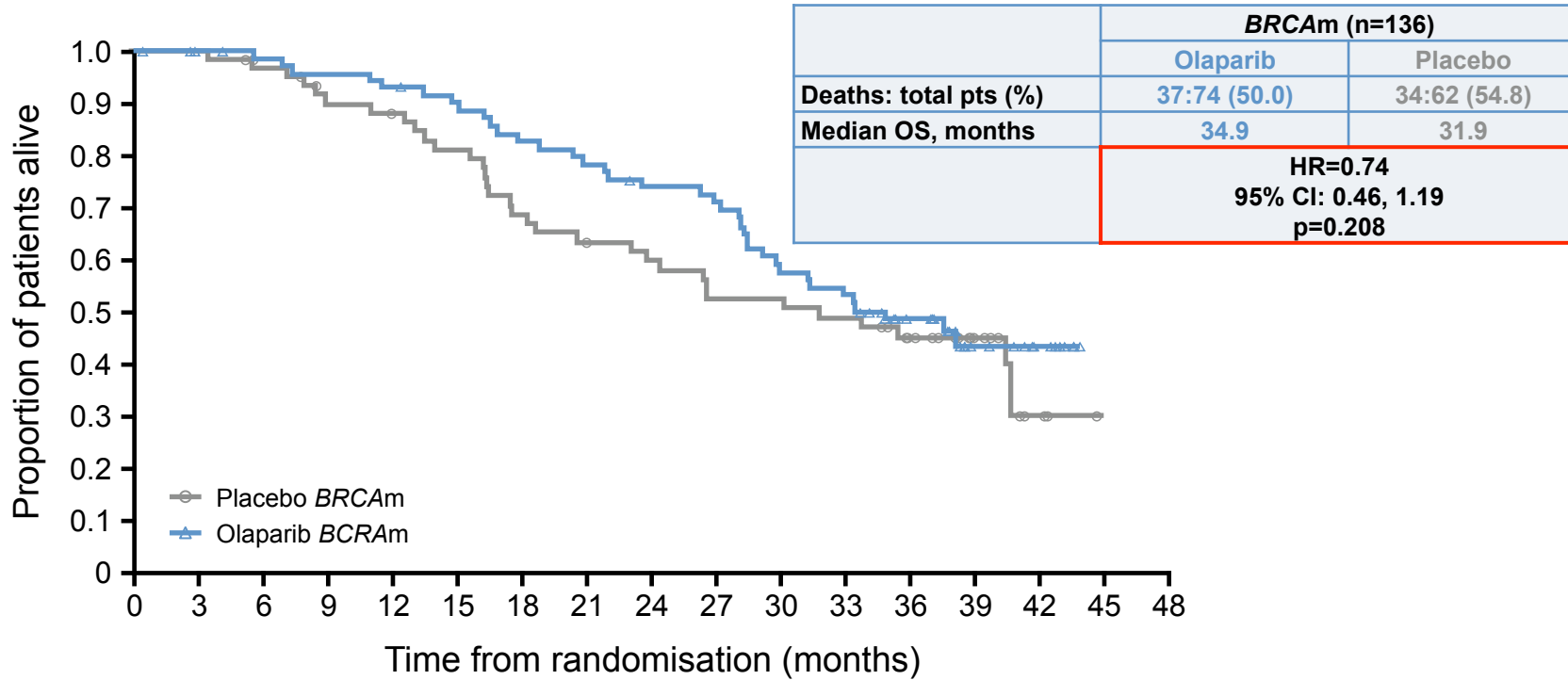
Number at risk

	0	3	6	9	12	15
Olaparib <i>BRCA</i> m	74	59	33	14	4	0
Placebo <i>BRCA</i> m	62	35	13	2	0	0
Olaparib <i>BRCA</i> wt	57	44	17	9	2	0
Placebo <i>BRCA</i> wt	61	35	10	4	1	0

- 82% reduction in risk of disease progression or death with olaparib



Study 19: Updated OS in *BRCAM* patients



Number at risk

Olaparib <i>BRCAM</i>	74	71	69	67	65	62	57	54	50	48	39	36	26	12	7
Placebo <i>BRCAM</i>	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	12	4

- **14/62 (22.6%) placebo patients switched to a PARP inhibitor**



Study 19: Common adverse events*

Cancer
Cancer
Soins

	Olaparib 400 mg bid (n=136)		Placebo (n=128 [†])	
	Percentage of patients			
Adverse event	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
Any event	61	35	70	20
Nausea	66	2	35	0
Fatigue	42	7	34	3
Vomiting	29	2	13	1
Diarrhoea	21	2	20	2
Headache	18	0	11	1
Decreased appetite	18	0	13	0
Abdominal pain	16	2	23	3
Anaemia	12	5	4	1
Dyspepsia	16	0	9	0

*Adverse events graded according to maximum CTCAE version 3.0 grade, experienced by >15% of patients in either treatment group

[†]129 patients were randomised, one patient withdrew consent and did not receive treatment