



Le 9 février 2015

**DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC  
CONCERNANT L'UTILISATION D'INHIBITEURS DE LA PARP POUR LE TRAITEMENT DU CANCER  
SÉREUX DE L'OVAIRE PEU DIFFÉRENCIÉ RÉCURRENT**

**Résumé**

L'utilisation d'inhibiteurs de la PARP a été abordée dans le cadre de l'assemblée de la GOC de décembre 2014. Le consensus universel était que les inhibiteurs de la PARP constitueraient une option de traitement utile pour les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA et présentant un cancer épithélial de l'ovaire récurrent sensible au platine. Cette famille de médicaments représente une avancée sur le plan du traitement. Plus important encore, un petit sous-groupe de patientes traitées à l'aide d'un inhibiteur de la PARP ont montré des périodes de rémission / de bienfait étonnamment longues auxquelles on ne s'attendrait pas avec une chimiothérapie standard. Depuis cette assemblée, tant la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont approuvé l'utilisation de l'inhibiteur PARP olaparib. La FDA en a approuvé l'utilisation à titre de thérapie à agent unique, alors que l'EMA en a approuvé l'utilisation à titre de thérapie d'entretien pour les femmes présentant un cancer de l'ovaire récurrent sensible au platine et une mutation du gène BRCA, et qui ont réagi positivement à leur plus récent traitement de chimiothérapie. Les membres de la GOC n'ont pas encore établi clairement la façon la plus efficace d'utiliser les inhibiteurs de la PARP. Il existe de multiples études qui arriveront à leur terme sous peu, et qui fourniront davantage de renseignements à ce sujet. Parmi les questions importantes auxquelles nous n'avons toujours pas de réponses, mentionnons : 1) est-ce que des patientes ne présentant aucune mutation héréditaire du gène BRCA pourraient elles aussi tirer des bienfaits de ce traitement, et 2) serait-il plus efficace d'utiliser les médicaments en tant que solution de rechange à un traitement standard de chimiothérapie plutôt qu'en tant que thérapie d'entretien suivant un traitement standard de chimiothérapie.

**Données complémentaires**

Les inhibiteurs de la PARP entravent la capacité qu'ont les cellules de réparer des cassures de l'ADN simple brin. Lorsqu'elles sont laissées à elles-mêmes, ces cassures se transforment en cassures double brin. Chez les femmes qui présentent une mutation du gène BRCA et un cancer épithélial séreux peu différencié de l'ovaire, la recombinaison homologue, qui permet de réparer ces cassures de l'ADN double brin, ne s'enclenche pas. Ces cassures double brin, qui découlent de l'inhibition de la PARP, ne peuvent être réparées, ce qui entraîne la destruction de la cellule cancéreuse (léthalité synthétique). On estime qu'entre 10 % et 15 % des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire présentent des mutations du gène BRCA. En plus, jusqu'à 50 % des cas de cancer épithélial de l'ovaire présentent des anomalies des mécanismes de réparation de l'ADN qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la PARP (« pseudo » mutation du gène BRCA).

.../2

À ce jour, les tentatives de combinaison de la chimiothérapie cytotoxique à l'utilisation d'un inhibiteur de la PARP ont présenté des difficultés en raison d'importants problèmes de toxicité. L'utilisation des inhibiteurs de la PARP en tant qu'agents uniques ou en tant que

thérapie d'entretien suivant un traitement standard de chimiothérapie semble être la stratégie la plus bénéfique.

La FDA et l'EMA ont approuvé l'utilisation des inhibiteurs suivant l'examen des données d'une seule étude randomisée de phase II sur l'entretien (olaparib contre placebo chez des patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire sensible au platine {étude 19}). Olaparib est l'un des inhibiteurs de la PARP en cours d'élaboration. On a constaté une amélioration sur le plan du taux de survie sans progression de la maladie (SSP), qui est passé de 4,8 mois à 8,4 mois (RR = 0,35). L'analyse du taux de survie global (SG) n'a montré aucun bienfait. L'analyse de sous-groupe a montré une augmentation significative sur le plan clinique de 6,9 mois du taux de survie sans progression de la maladie chez les femmes présentant une mutation connue du gène BRCA (somatique ou de lignée germinale). Encore une fois, l'analyse du taux de survie global n'a montré aucune amélioration significative sur le plan statistique; cependant, on a constaté une augmentation de trois mois du taux médian, qui est passé de 31,9 mois à 34,9 mois. Pour le moment, il n'existe pas suffisamment de données à long terme pour permettre d'effectuer une comparaison statistique entièrement fiable. Qui plus est, l'analyse est d'autant plus confondue par la présence d'un chevauchement: en effet, 23 % des patientes du groupe placebo ont été soumises subséquemment à un traitement par inhibiteur de la PARP. Les résultats de l'étude 19, pris de concert avec ceux d'autres études, ont montré que les inhibiteurs de la PARP, en tant que catégorie de médicaments, sont bien tolérés. Les effets indésirables courants qui les accompagnent comprennent, entre autres, une faible nausée, la fatigue, les vomissements, la diarrhée, une altération du goût, l'indigestion, les maux de tête et une baisse de l'appétit. Ces effets indésirables diminuent souvent au cours du premier mois et sont faciles à maîtriser à l'aide d'une diminution de la dose. La non-toxicité du traitement est essentielle lorsqu'il doit être utilisé aux fins d'une thérapie d'entretien, étant donné que ces femmes se sentiraient bien et montreraient une cote élevée de qualité de vie en l'absence de cette thérapie.

Les inhibiteurs de la PARP peuvent aussi être utilisés par eux-mêmes. Les meilleurs taux de réponse ont été constatés chez les femmes présentant une mutation du gène BRCA (40 %). La réaction chez les patientes présentant une mutation du gène BRCA a été constatée tant chez les patientes atteintes d'un cancer sensible au platine que chez celles atteintes d'un cancer réfractaire au platine (50 % contre 30 %). Les inhibiteurs de la PARP peuvent aussi être utiles au sein d'une population plus large. En effet, les mutations du gène BRCA peuvent se manifester au sein de la tumeur seulement (c.-à-d. en raison d'une mutation somatique plutôt que d'une mutation héréditaire ou de lignée germinale), et il peut y avoir perte de la recombinaison homologue dans le cadre d'autres mécanismes (c.-à-d. « pseudo » mutation du gène BRCA). Dans le cadre de l'étude 19, 14 % des femmes présentaient uniquement une mutation somatique, et les données sur l'efficacité étaient semblables à celles de femmes présentant des mutations de lignée germinale. En ce qui concerne la « pseudo » mutation du

#### **DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC**

**CONCERNANT L'UTILISATION D'INHIBITEURS DE LA PARP POUR LE TRAITEMENT DU CANCER SÉRIEX DE L'OVAIRE PEU DIFFÉRENCIÉ RÉCURRENT**

gène BRCA, le taux de réponse chez les femmes ne présentant aucune mutation était de 24 % dans le cadre de l'essai Gelmon. Toutefois, dans le cas de patientes négatives pour la mutation du gène BRCA, mais atteintes d'un cancer réfractaire au platine, la réaction était rare (moins de 5 %). Donc, la sensibilité au platine peut être vue comme un substitut de la « pseudo » mutation du gène BRCA.

Une petite étude randomisée de phase II a comparé l'olaparib à la doxorubicine liposomale. Le taux de survie sans progression de la maladie et le taux de survie global étaient semblables suivant l'utilisation d'un inhibiteur de la PARP et de la doxorubicine liposomale.

Les multiples études de phase III présentement en cours se penchent sur l'influence qu'ont les inhibiteurs de la PARP chez les femmes présentant un cancer épithélial de l'ovaire. Ces études abordent les avantages du recours à une thérapie d'entretien suivant une thérapie de première ou de deuxième intention chez les femmes atteintes d'une pathologie sensible au platine ou réfractaire au platine. Des études tentant d'identifier des épreuves simples permettant de dépister la « pseudo » mutation du gène BRCA, et de déterminer si les inhibiteurs de la PARP fonctionnent chez les patientes présentant cet état, sont également en cours.

Auteurs : Anna Tinker, Helen Mackay et Paul Hoskins, au nom de la Société de gynécologie oncologie du Canada

---

## Références

1. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSR SOC): A randomized, open-label phase II study. Oza AM, Cibula D, Oaknin A, et al. *J Clin Oncol* 30, 2012 (résumé 5001).
2. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. *Lancet Oncology* 15:852-61, 2014.
3. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomized study. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. *Lancet Oncology* 12:852-61, 2011.
4. Poly (ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable response in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. *J Clin Oncol* 28:2512-9, 2010.
5. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. *Lancet* 376:245-51, 2010.
6. 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. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. *J Clin Oncol* 30:372-9, 2012.

## DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA GOC

CONCERNANT L'UTILISATION D'INHIBITEURS DE LA PARP POUR LE TRAITEMENT DU CANCER SÉREUX DE L'OVAIRE PEU DIFFÉRENCIÉ RÉCURRENT