



**LA SOCIÉTÉ DE GYNÉCO-ONCOLOGIE DU CANADA (GOC)
ÉNONCÉ DE POSITION – AOÛT 2017
EMPLOI DES INHIBITEURS DE PARP DANS LE TRAITEMENT DE LA
RÉCIDIVE DU CANCER DE L’OVAIRE DE HAUT GRADE**

**Remarque – Dans le présent document, l’expression « cancer de l’ovaire » fait référence à une famille de cancers qui trouvent leur origine dans les ovaires, les trompes de Fallope et (ou) le péritoine.*

NOTRE POSITION

- Les inhibiteurs de PARP représentent une avancée majeure, car ils exercent des effets bénéfiques importants sur l’évolution de la maladie et leur faible toxicité est facilement gérable.
- On devrait assurer la disponibilité des inhibiteurs de PARP pour traiter la récurrence du cancer de l’ovaire de haut grade chez les Canadiennes, conformément aux autorisations émises par Santé Canada.

ÉNONCÉ SOMMAIRE

Malgré des taux de réponse élevés à la chimiothérapie et à la chirurgie, la plupart des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire subissent une récurrence, sont soumises à d’autres traitements et finissent par succomber à la maladie. Une nouvelle classe de médicaments, appelés « inhibiteurs de PARP », représente une avancée importante dans le traitement du cancer de l’ovaire. Santé Canada a autorisé l’emploi d’un inhibiteur de PARP auprès des patientes porteuses d’une mutation des gènes BRCA 1 ou 2. En outre, plusieurs autres inhibiteurs de PARP ont produit des résultats de qualité équivalente et font l’objet d’une évaluation par les autorités de santé publique.

Le caractère unique des inhibiteurs de PARP réside dans leur capacité d’exploiter les déficiences des mécanismes de réparation de l’ADN des cellules cancéreuses de l’ovaire. Contrairement à de nombreux agents de chimiothérapie, les inhibiteurs de PARP génèrent peu d’effets secondaires et ceux-ci sont facilement pris en charge.

Les inhibiteurs de PARP sont onéreux, comme la plupart des thérapies moléculaires novatrices. Compte tenu de leur coût élevé, les membres de la GOC reconnaissent la nécessité de les employer judicieusement, en ciblant les patientes qui en retireront les plus grands bénéfices. Si on n’octroie aucun financement, on privera les femmes de la possibilité de bénéficier des inhibiteurs de PARP qui, dans les bonnes indications, retardent la recrudescence du cancer et maintiennent la qualité de vie sans signe de maladie.

Le présent énoncé reflète la position de la GOC, qui se fonde sur les données probantes disponibles à l’heure actuelle.

- Des études menées récemment sur les inhibiteurs de PARP confirment l'étendue de leurs effets bénéfiques. Ces médicaments retardent la recrudescence de la maladie chez les patientes qui subissent une récurrence du cancer de l'ovaire, en particulier, mais non exclusivement chez celles qui présentent des mutations des gènes BRCA.
- Afin de se conformer aux normes élevées de soins du système de santé canadien, les inhibiteurs de PARP devraient s'intégrer aux options de traitement du cancer de l'ovaire.
- Il est préférable d'employer les inhibiteurs de PARP comme traitement de consolidation (également désigné par l'expression « traitement d'entretien ») après un deuxième recours fructueux à la chimiothérapie, advenant une recrudescence de la maladie à la suite de la chimiothérapie initiale chez certaines patientes (qui présentent une mutation des gènes BRCA et dont le cancer de l'ovaire est sensible aux sels de platines conformément aux recommandations de Santé Canada). Cette stratégie procure le plus grand bienfait absolu aux patientes, puisqu'elle maintient une bonne qualité de vie et retarde la progression du cancer.
- Les inhibiteurs de PARP peuvent également présenter un intérêt comme monothérapie au lieu de la chimiothérapie standard. Cependant, cette indication n'est pas encore approuvée.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET DONNÉES JUSTIFICATIVES

Les mécanismes de réparation de l'ADN comportent des déficiences dans près de 50 % des cancers de l'ovaire de haut grade. Des mutations des gènes BRCA, qu'elles soient acquises ou héréditaires, sont à l'origine d'environ 40 % de ces cancers, alors que d'autres anomalies génétiques sont responsables des autres cas de cancers ovariens (60 %).

Les inhibiteurs de PARP agissent en bloquant une protéine appelée PARP, qui contribue à maintenir l'intégrité de l'ADN dans des conditions normales¹. Si le mécanisme de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses de l'ovaire est déficient, l'inhibition de la PARP entraîne leur mort, tout en épargnant les cellules normales dont le mécanisme de réparation de l'ADN ne présente aucune déficience¹.

Données justifiant l'autorisation des indications thérapeutiques

Santé Canada a autorisé le recours aux inhibiteurs de PARP comme traitement de consolidation ou d'entretien, d'après les résultats d'une étude comparative de phase 2 à répartition aléatoire et contre placebo menée auprès de patientes présentant une récurrence du cancer de l'ovaire de haut grade et sensible au platine (étude 19)^{2,4}. Depuis cette autorisation, deux études de phase 3 menées ultérieurement ont confirmé l'efficacité des inhibiteurs de PARP (essai ENGOT³ et étude SOLO2⁹).

Chez des sujets présentant des mutations héréditaires des gènes BRCA, la survie médiane sans progression est passée de 4 à 11 mois (RR = 0,18) dans l'étude 19¹, de 6 à 21 mois lors de l'essai ENGOT (RR = 0,27)³, et de 5,5 à 19 mois dans le cadre de l'étude SOLO 2 (RR = 0,30). Au vu des différents critères d'inclusion de ces études, on peut maintenant considérer les inhibiteurs de PARP comme étant d'une efficacité comparable.

Des analyses en sous-groupes indiquent que des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, mais ne présentant aucune mutation des gènes BRCA, peuvent également bénéficier de ce traitement. Chez ces patientes, en effet, la survie sans progression est passée de cinq à sept mois dans l'étude 19¹, et de quatre à neuf mois au cours de l'essai ENGOT³. D'autres analyses réalisées dans le cadre de l'essai ENGOT ont révélé des effets bénéfiques chez des sujets non porteurs de mutations des gènes BRCA, avec et sans preuve d'anomalie des mécanismes de réparation de l'ADN.

À l'heure actuelle, l'insuffisance de données à long terme ne permet pas d'accomplir d'analyse statistique entièrement fiable sur les effets bénéfiques relatifs à la survie globale et à long terme des inhibiteurs de PARP. Néanmoins, les résultats préliminaires sont encourageants.

L'absence de toxicité revêt une importance particulière lorsqu'on emploie certains agents comme traitement d'entretien. À ce titre, des études ont révélé que les inhibiteurs de PARP sont bien tolérés. Leurs effets secondaires courants incluent les nausées qui sont généralement peu marquées, la fatigue, les vomissements, la diarrhée, les distorsions gustatives, les troubles digestifs, les céphalées et une diminution de l'appétit. Ces effets sont souvent temporaires et s'atténuent aisément grâce à une réduction de la dose. On a toutefois soulevé la possibilité d'une légère augmentation du risque de myélodysplasie ou de leucémie myéloblastique aiguë, qui peuvent s'avérer fatales.

Autres emplois

Le monotraitement par les inhibiteurs de PARP agit également à une phase ultérieure de la séquence de traitements, d'une manière analogue à celle de la chimiothérapie standard^{5, 6, 7, 8}. Lors de l'étude 45, des chercheurs ont établi les taux de réponse les plus élevés chez les sujets présentant des mutations des gènes BRCA (40 %), et les patientes ayant répondu à la chimiothérapie à base de platine en ont retiré les plus grands bienfaits. Fait notable, la durée de réponse aux inhibiteurs de PARP s'est avérée nettement plus élevée, chez environ 10 % des patientes, que la norme considérée comme étant atteignable grâce à la chimiothérapie standard. Au cours d'une petite étude sur le cancer de l'ovaire menée chez des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA, les sujets ont répondu aux inhibiteurs de PARP de façon similaire à la chimiothérapie par la doxorubicine liposomale⁶.

Le monotraitement par les inhibiteurs de PARP procure ses plus grands bienfaits aux patientes porteuses de mutations des gènes BRCA. Elle s'avère également bénéfique chez certaines femmes qui ne présentent aucune mutation des gènes BRCA, mais qui ont répondu à la chimiothérapie à base de platine. Ce fait indique que la sensibilité au platine pourrait servir de marqueur de substitution quant à la prédiction des bienfaits thérapeutiques.

Jusqu'à maintenant, les efforts visant à combiner la chimiothérapie cytotoxique avec un inhibiteur de PARP se sont révélés exigeants, en raison d'une toxicité substantielle.

La recherche actuelle et future permettra d'élucider avec plus de précision l'étendue des bienfaits découlant du monotraitement par les inhibiteurs de PARP. En outre, elle permettra

peut-être de déterminer les autres rôles que pourraient jouer ces agents (comme traitements d'entretien à la suite d'une chirurgie et d'une chimiothérapie de première intention, par exemple). Cette recherche favorisera donc un emploi efficace et responsable de cette classe de médicaments.

CONCLUSION

La Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC) recommande d'assurer la disponibilité des inhibiteurs de PARP pour traiter la récurrence du cancer de l'ovaire de haut grade chez les Canadiennes, conformément aux autorisations émises par Santé Canada. Les inhibiteurs de PARP représentent une avancée majeure. Ils exercent des effets bénéfiques importants sur l'évolution de la maladie, et leur faible toxicité est facilement gérable. De plus, la GOC préconise une évaluation continue de leur rôle dès la publication de nouvelles données probantes, pour faire en sorte que les Canadiennes atteintes d'un cancer de l'ovaire accèdent au meilleur traitement possible.

Au nom de la Société de gynéco-oncologie du Canada,



Walter H. Gotlieb, M.D., Ph. D.
Président



Paul J. Hoskins, M.A., F.R.C.P.C.
Président sortant

Références

1. De Jaeghere, E., Vandecasteele, K., Claes, K. et coll. « Incorporating PARP inhibitors into clinical routine: A tailored treatment strategy to tackle ovarian cancer », *Acta Clinica Belgica*, 2016 (10.1080/17843286.2016.1188455).
2. Lederman, J., Harter, P., Gourley, C. et coll. « Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian », *NEJM*, vol. 366, 2012, p. 1382-1392.
3. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M. et coll. « Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer », *NEJM*, octobre 2016.
4. Lederman, J., Harter, P., Gourley, C. et coll. « Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial », *Lancet Oncol*, vol. 15, 2014, p. 852-861.
5. Gelmon, K. A., Tischkowitz, M., Mackay, H. et coll. « 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-randomised study », *Lancet Oncol*, vol. 12, 2011, p. 852-861.
6. Kaye, S. B., Lubinski, J., Matulonis, U. et coll. « 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 », *J Clin Oncol*, vol. 30, 2012, p. 372-379.
7. Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R. K. et coll. « Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA ½ mutation », *J Clin Oncol*, vol. 33, 2015, p. 244-250.
8. Audeh, M. W., Carmichael, J., Penson, R. T. et coll. « Oral poly(ADP-ribose polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer : a proof-of-concept trial », *Lancet*, vol. 376, 2010, p. 245-251.
9. Pujade-Lauraine, E., Lederman, J. A., Penson, R. T. et coll. « Treatment with Olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the Phase II SOLO2 study », *SGO Annual Meeting on Women's Cancer*, National Harbor, MD, mars 2017.

NOTRE MISSION

La Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC), organisme sans but lucratif, est constituée de médecins, d'infirmières, de scientifiques et d'autres professionnels de la santé qui se spécialisent en gynéco-oncologie. Elle s'est donné pour but d'améliorer les soins aux femmes qui sont atteintes d'un cancer gynécologique ou qui risquent d'en souffrir. Ainsi, elle s'applique à rehausser les normes de pratique, à encourager la recherche en cours, à promouvoir les innovations en matière de prévention, de soins et de recherche, et à faire progresser la sensibilisation. La GOC cherche également à diffuser de l'information sur les cancers gynécologiques à l'intention des praticiens, des patientes et du grand public. Enfin, elle collabore également avec d'autres organismes se consacrant aux soins de santé des femmes, à l'oncologie et à des domaines connexes.