

# Nouveautés dans le cancer de l'ovaire

**Dr Patricia MAES**

**Centre Bourgogne – Hôpital Privé Le Bois- Lille**

# Inhibiteurs de PARP

- UV
  - RX
  - Environnement
- 
- Modification des bases
  - Cassures uni brin
  - Cassures double brin

Le système de réparation de l'ADN a un rôle fondamental dans la préservation du génome. Il est complexe, multiple et spécifique du type de lésion.

Si pas de correction :

- Activation d'oncogène
- Inactivation de gène suppresseur de tumeur

Les défauts dans les voies de réparation de l'ADN sont associés à une fréquence accrue de cancer

- **Mutations germinales BRCA**

Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 codent des protéines impliquées dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation de l'ADN par un mécanisme HR (par recombinaison homologue)

- **Les PARP**

Les poly (ADP-riboses) polymérases sont des enzymes qui comme les protéines BRCA sont impliquées dans la réparation de l'ADN, mais en utilisant une voie différente, la voie PARP, pour les cassures simples brins.

# Le double blocage ou létalité synthétique

Les voies de réparation de l'ADN, recombinaison homologue dépendant de BRCA et la voie PARP sont complémentaires.

Si l'une des deux voies est déficiente et que l'on bloque l'autre par un inhibiteur de PARP, on aboutit à la mort de la cellule par apoptose alors que la cellule reste viable si une seule voie est déficiente.

LYNPARZA olaparib inhibiteur sélectif des PARP 1 par voie orale.

- **SOLO 2 :**

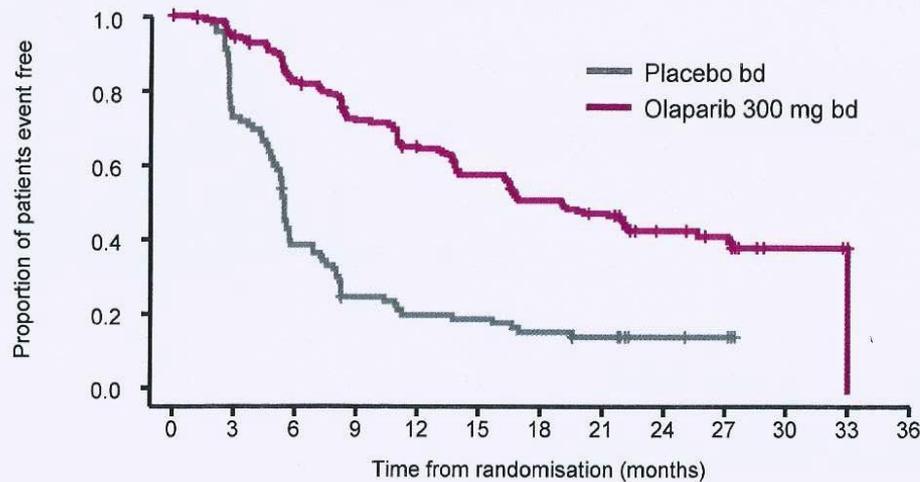
Etude de phase III, randomisée, multicentrique comparant Olaparib versus placebo en maintenance chez les patientes en rechute d'un adénocarcinome ovarien, répondant aux sels de platine

- 295 patientes
- OMS = 0 – 1
- BRCA<sub>m</sub> +
- Randomisation 8 semaines après la chimiothérapies
- But = survie sans récurrence, survie globale
- Olaparib = 400 mg x 2 / jours per os au long court

# Olaparib maintenance therapy significantly extended investigator-assessed PFS compared with placebo<sup>8</sup>

*Risk of progression or death during the study was reduced by 70% for patients taking olaparib<sup>8</sup>*

Kaplan–Meier estimate of investigator-assessed PFS



Number of patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Olaparib 300 mg bd	196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0
Placebo bd	99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0

	Olaparib 300mg bd	Placebo
<b>Events</b>	107/196 (54.6%)	80/99 (80.8%)
<b>Median</b>	19.1 m	5.5 m
<b>HR = 0.30</b> 95% CI (0.22,0.41) p<0.0001		

**These results confirm the findings from Study 19 and provide further evidence for olaparib in platinum-sensitive high grade serous relapsed ovarian cancer**

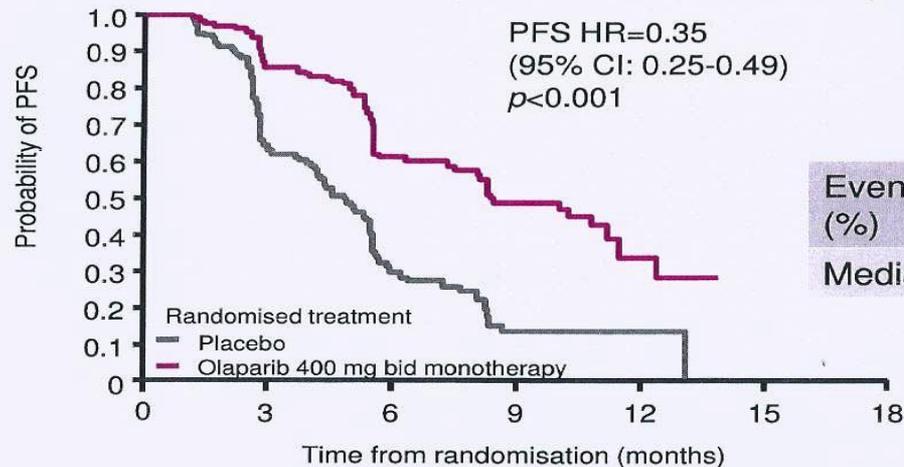
Adapted with permission<sup>8</sup>

Investigator-assessed PFS at 63% maturity. Median follow-up for PFS was 22.1 months in the olaparib group and 22.2 months for placebo  
 Full assessment set n=295, Data cutoff: 19 October 2016

## Study 19 : Primary endpoint

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



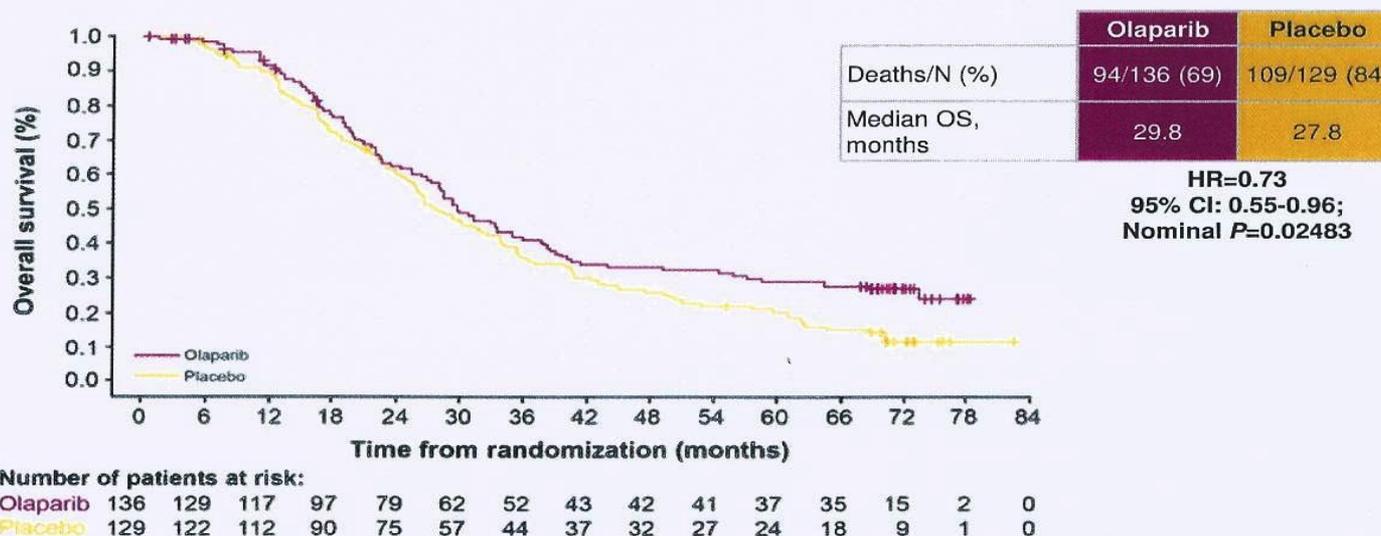
- In an interim analysis of OS (data cutoff 31 October 2011), a secondary endpoint, 101 (38%) patients had died with no significant difference observed between the two groups (HR=0.94 [0.63-1.39];  $p=0.75$ )

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

Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-1392.

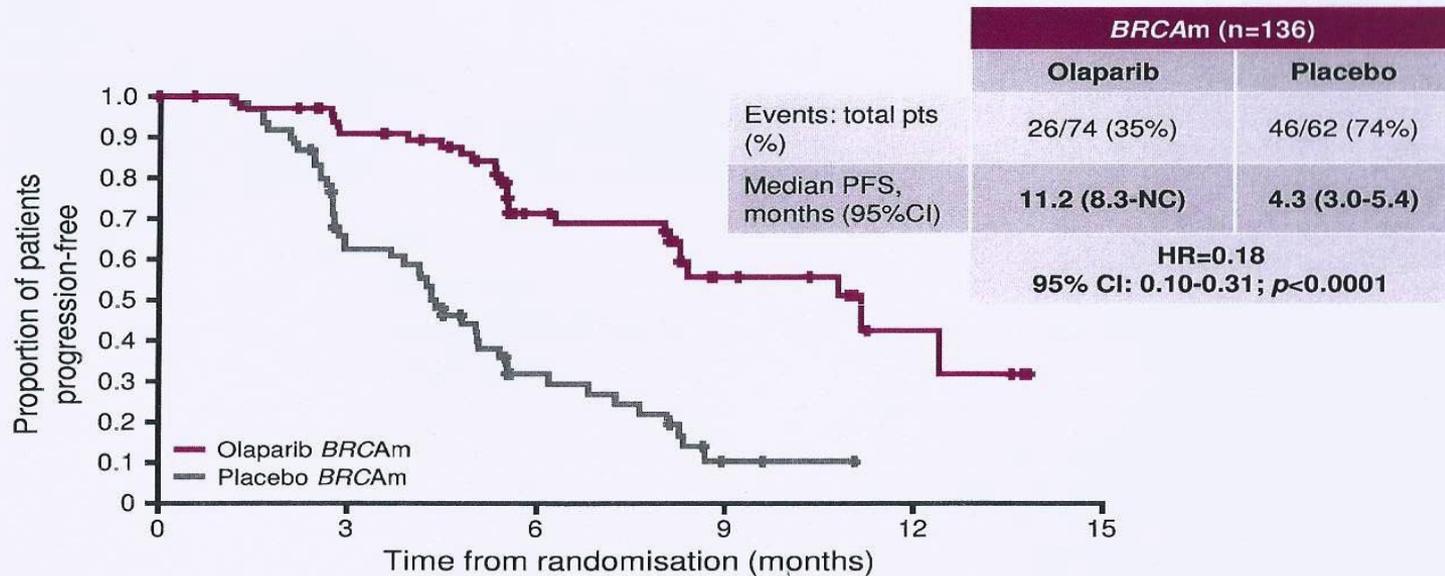
# Study 19 : OS with Olaparib Versus Placebo in Overall Population (3d intermediate analysis)

- Median OS was 29.8 months with olaparib versus 27.8 months with placebo (not statistically significant)<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Database cut-off 30 Sept. 2015 (77% OS maturity); <sup>b</sup>To maintain statistical rigor with interim analyses of OS, the threshold for statistical significance at this update was  $P < 0.0095$ . *BRCAm* = *BRCA* mutation; OS = overall survival.  
 Ledermann J, et al. Presentation at: ASCO Annual Meeting 2016.

## Study 19 : PFS in *BRCAM* patients



Number at risk

	0	3	6	9	12	15
<b>Olaparib <i>BRCAM</i></b>	<b>74</b>	<b>59</b>	<b>34</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
Placebo <i>BRCAM</i>	62	35	13	2	0	0

Of patients with a *BRCA* mutation, median PFS was significantly longer in the olaparib group, with an 82% relative reduction in the risk of death compared with placebo (HR 0.18 [0.10–0.31];  $p < 0.0001$ )

# Effets indésirables

	Olaparib (%)	Placebo (%)
Nausées	75	33
Anémie	43	8
Fatigue	65	39
Vomissement	37	19
Diarrhée	28	20
Dysgueusie	26	7
Douleur abdominale	24	31
Anorexie	22	11
Constipation	20	23

## References

1. ClinicalTrials.gov (2017) Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353>. Last accessed 9 March 2017
2. Ledermann, J. *et al.* Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 1382–1392 (2012).
3. Ledermann, J. *et al.* 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.* 15, 852–861 (2014).
4. Lynparza SmPC. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003726/WC500180151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf). Last accessed 9 March 2017
5. Mateo, J. *et al.* An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Target. Oncol.* 11, 401–415 (2016).
6. AZ data on file (2017)
7. Moore K N *et al.* SOLO1 and SOLO2: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (BRCAm). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; poster related to abstract TPS5616)
8. Pujade-Lauraine, E. *et al.* 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 III SOLO2 study. *Soc. Gynaecol. Oncol. Annual Meeting 2017* (2017).

# Nova = Niraparib

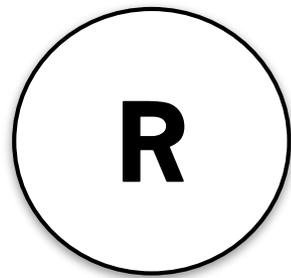
Patientes en rechute platine sensible après réponse à une chimiothérapie à base de platine mais avec ou sans mutation BRCA.

Quel que soit le sous type (= mutation BRCA germinale, anomalie de la recombinaison homologue, patiente normale) toutes les patientes sensibles au platine bénéficient de l'anti PARP.

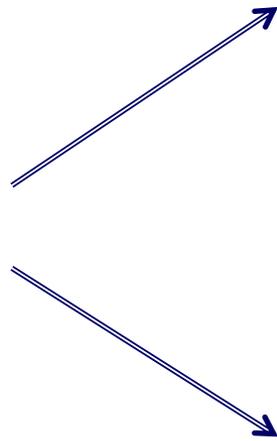
# Etude DESKTOP

Analyse l'intérêt d'une chirurgie lors de la rechute chez des patientes en 1<sup>ère</sup> rechute platino-sensible

- Etat général excellent
- 80 centres dans 12 pays
- 407/409 patientes évaluées



N = 408



Chirurgie de  
cyto-  
réduction  
maximale



Chimiothérapie  
à base de  
Cisplatine

Chimiothérapie  
à base de  
platine  
d'emblée

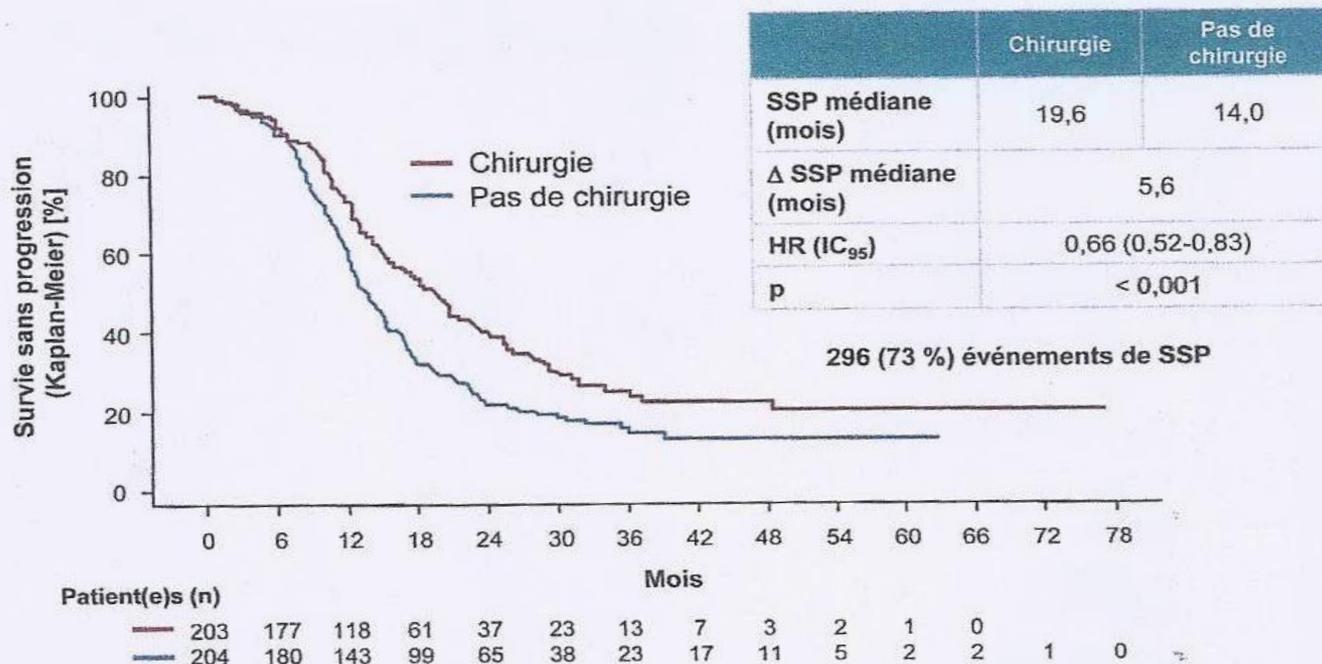
# Chirurgie

- Durée de la chirurgie : 220 min (150 à 300 min)
- Résection intestinale : 33,2 %
- Stomie de dérivation temporaire/permanente : 3,5 % / 3,5 %
- Perte de sang : 250 mL (50-500)
- Transfusion de GR : 20,3 %
- Fièvre : 4,8 %
- Antibiotique : 19 %
- Thrombose : 1,1 %
- Reprise chirurgicale : 3,2 %
- Taux de résection complète : 72,5 %

Pas de différence de mortalité entre les 2 bras

## AGO DESKTOP III (4)

Résultats de survie sans progression (population ITT)



Les résultats présentés ici concernent un critère secondaire, la SSP, car le critère principal de l'étude (la SG) n'est pas encore mature. Une amélioration significative de la SSP à +5,6 mois (19,6 *versus* 14 mois ; HR = 0,66 ; p < 0,001) est notée chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie.

## AGO DESKTOP III (5)

Résultats de survie sans progression selon la résection chirurgicale

