Les inhibiteurs de PARP

Et

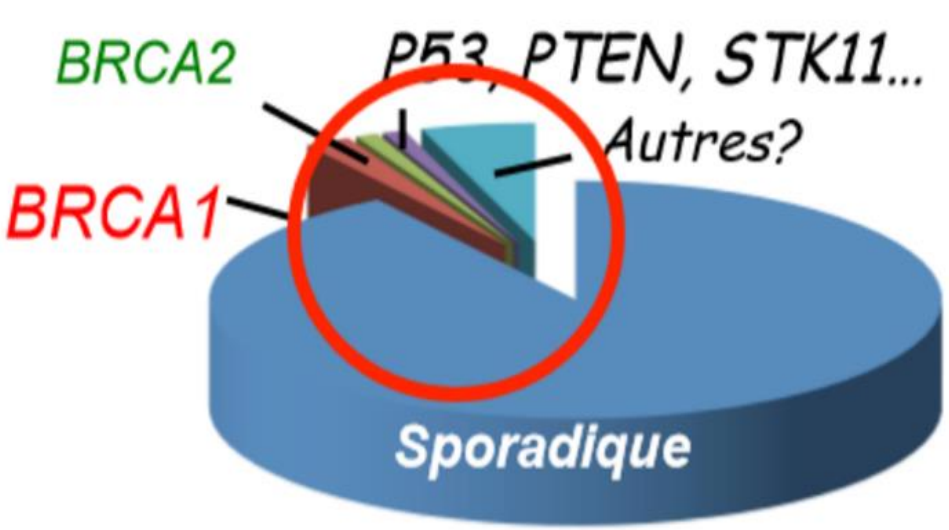
Le cancer de l’ovaire

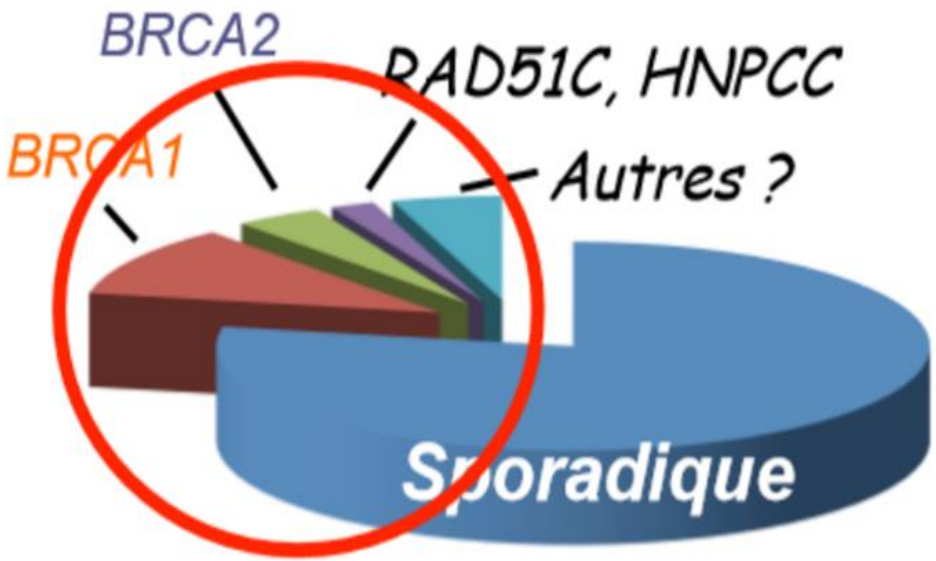
Dr. Eyad KAZAN

- Rationnel et mécanismes d’action
- L’Olaparib dans le cancer de l’ovaire
- - 2ème ligne, BRCA muté
- - 1ère ligne, BRCA muté
- - 1ère ligne en association avec Bevacizumab, BRCA muté et HRD

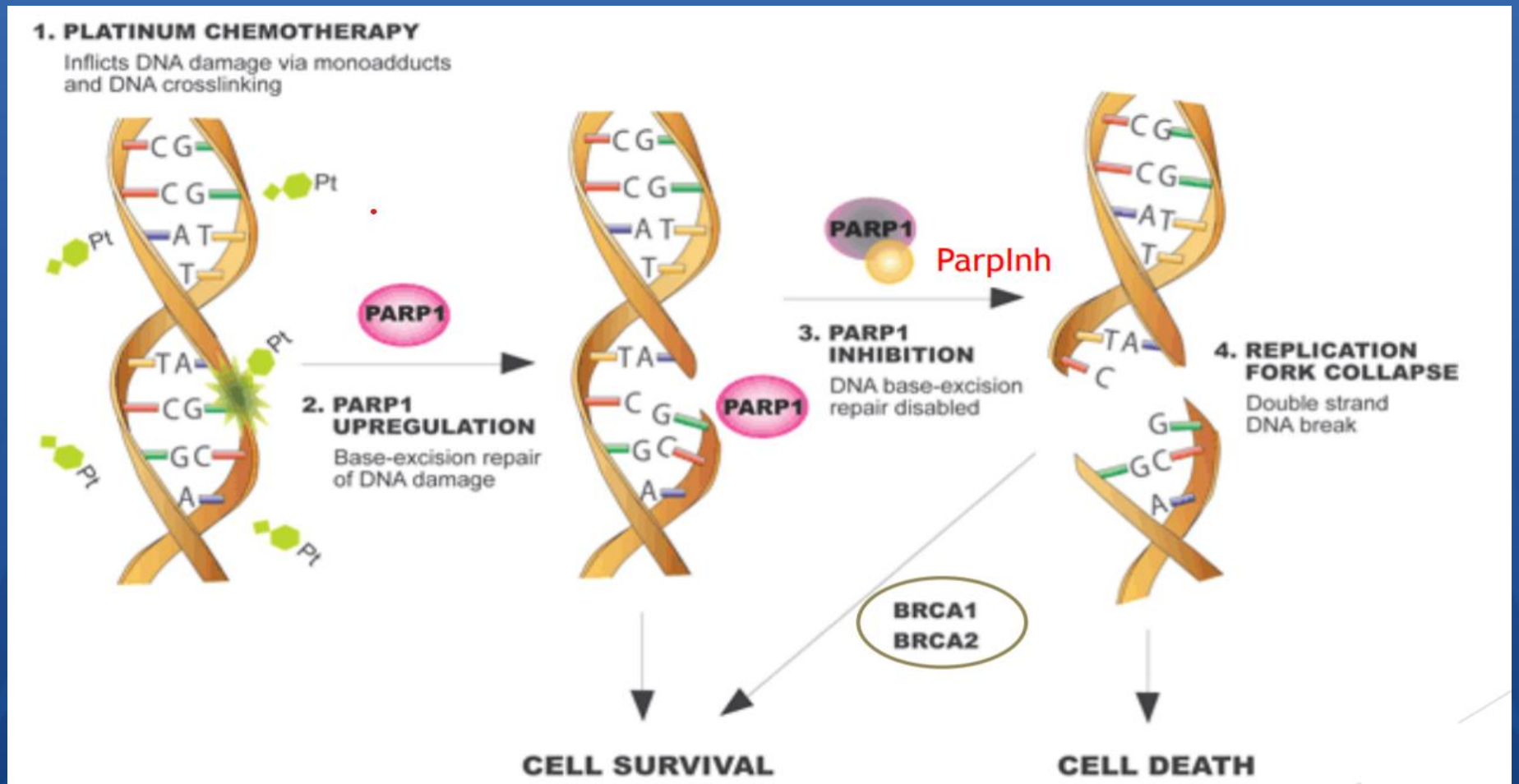
Rationnelle et méchanismes d'action

- Défaut de recombinaison homologue (HRD)
- 1 - Mutation BRCA 1 / 2
- 2 - BRCA like : Mutation/diminution de l'expression de protéines de la RH (RAD51, ATR, ATM…)

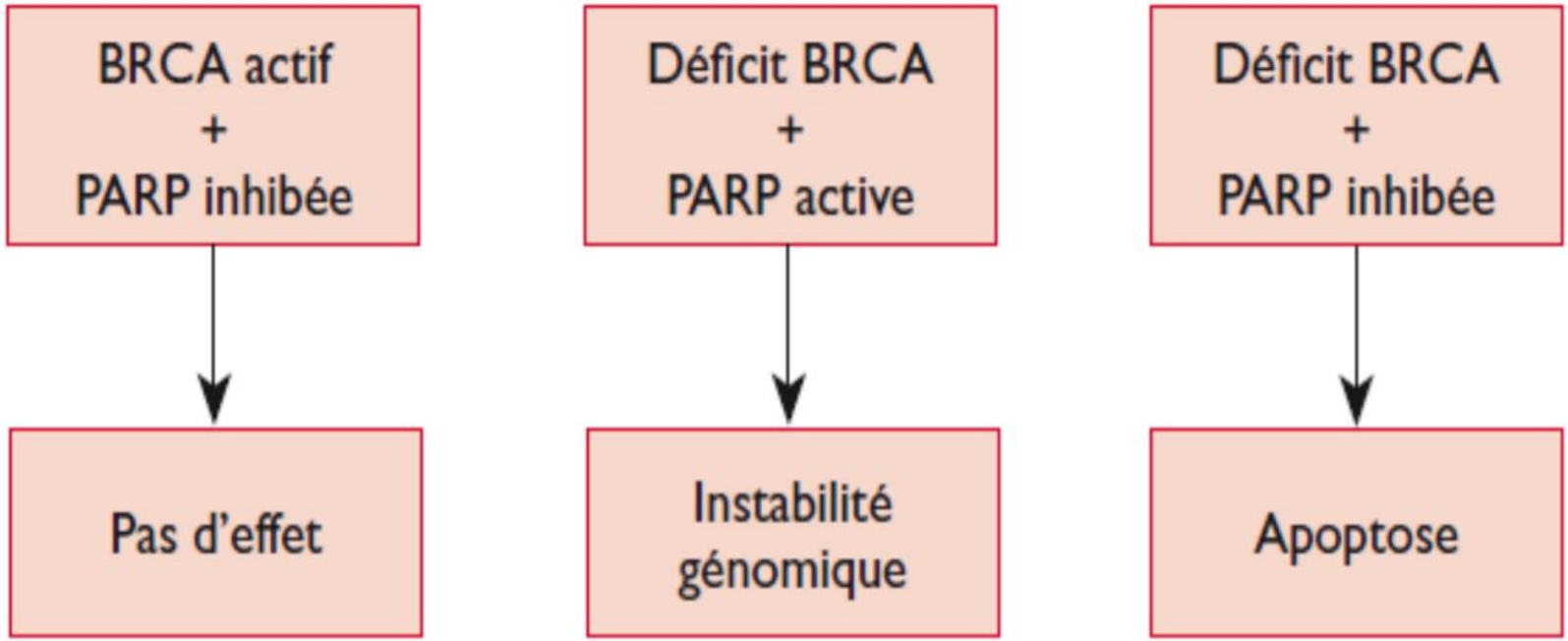




Létalité synthétique (Faiblesse de la cellule tumorale)



Iglehart JD, Silver DP (2009) Synthetic Lethality : a new direction in cancer-drug development. NEJM 361, 189-91.



Pour les cellules tumorales présentant une mutation des gènes BRCA1 / 2

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.

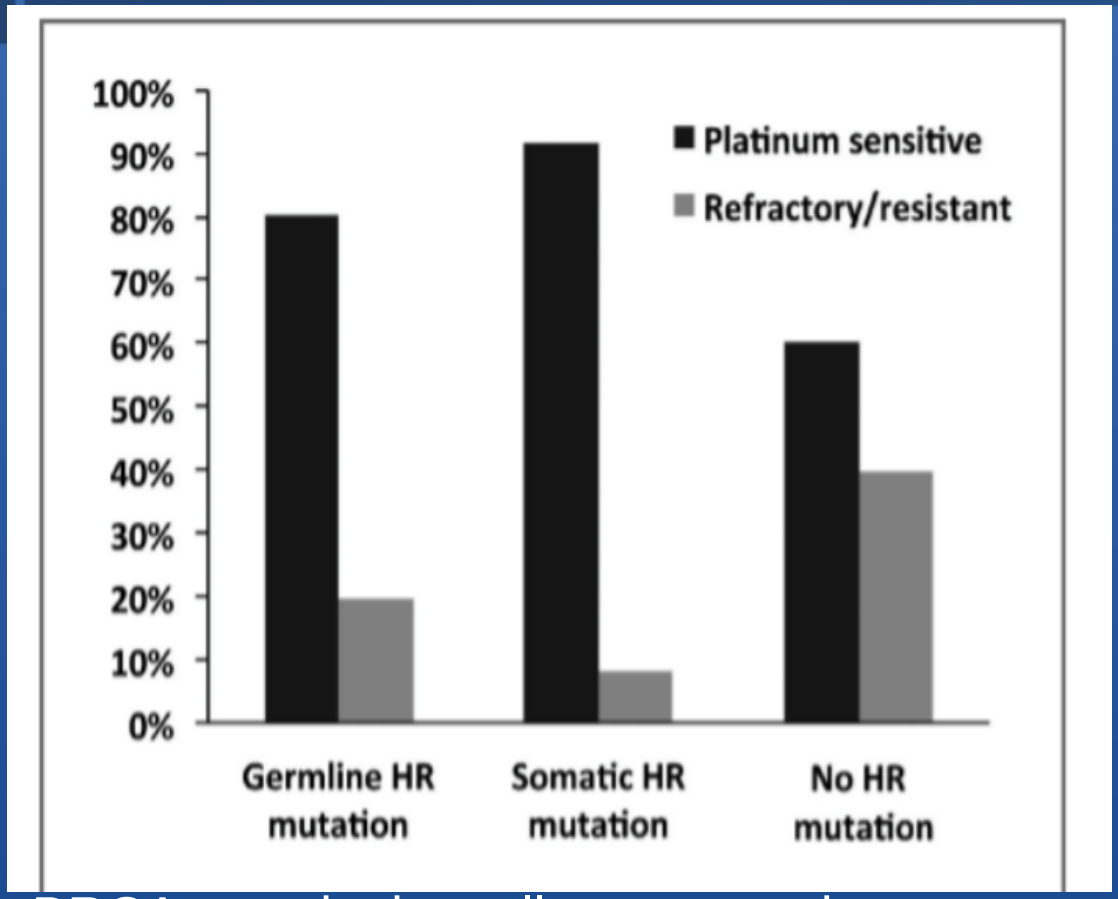
la voie HR étant inopérante. Cela entraîne un arrêt du cycle cellulaire en G2/M conduisant à l'apoptose de la cellule

Les inhibiteurs de PARP en clinique

- Olaparib (ovaire, sein, pancréas, prostate)
- Rucaparib (ovaire)
- Niraparib (ovaire)
- Talazoparib (sein)
- Veliparib (ovaire)

Efficacity inhibiteur de PARP quelle population….

BRCAness et cancer de l'ovaire



Les mutation BRCA constitutionnelles et somatiques sont prédictifs à la sensibilités aux sels de platine

Pennington (clinical can Res 2014)

Etude pivot 019

- Cancer de l'ovaire en rechute platine sensible

Patientes en rechute d'un cancer séreux 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)

Randomisation 1:1

Olaparib 400 mg
2 fois/jour
Gélules
(n= 136)

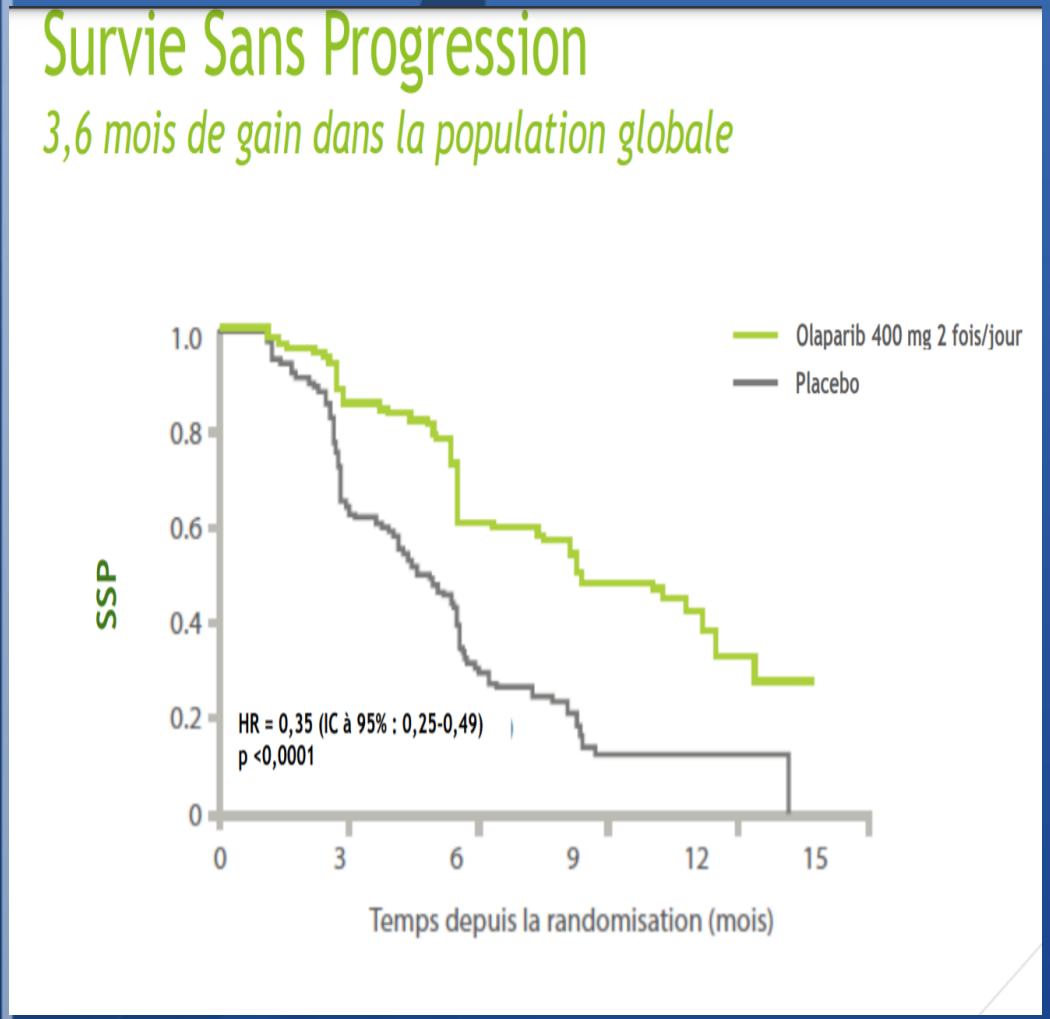
Placebo
2 fois/jour
(n = 128)

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

- Cancer de l'ovaire en rechute platine sensible
- Etude phase II
- Traitement jusqu'à progression

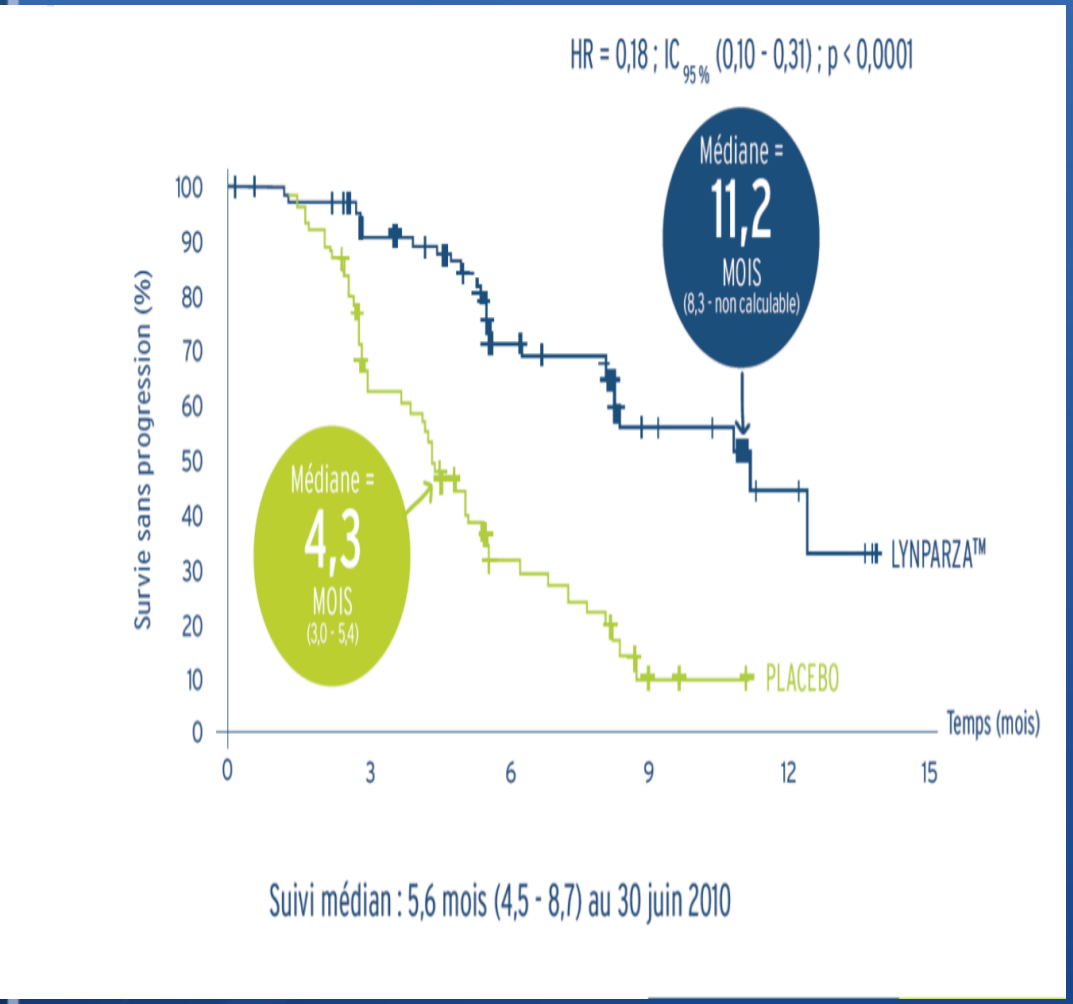
- Lederman et al, NEJM 2012

Survie sans progression



- 3,6 mois de gain dans la population générale
- 8,4 vs 4,8 mois

Survie sans progression population BRCA mutée



- Gain de 6,9 mois de SSP chez les mutées BRCA
- HR 0,18

1ere AMM

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 29/04/2015 a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 03/06/2015. L'avis ci-après a été adopté.

LYNPARZA 50 mg, gélule

Boîte de 448 gélules (4 flacons de 112 gélules) (CIP : 34009 300 039 9 2)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	olaparib
Code ATC (2013)	L01XX46 (autre antinéoplasique)
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »**

Olaparib 2ème ligne
SOLO - 2

SOLO2: study design

Eligible patients had:
- Relapsed, high-grade serous or endometrioid ovarian cancer*
- BRCAm
- Received ≥2 previous lines of platinum-based chemotherapy
- Responded to most recent platinum regimen

2:1 randomization

Stratified by:
- Response to previous chemotherapy†
- Length of platinum-free interval‡

Olaparib 300 mg bid

Placebo

Study treatment continued until disease progression§

Primary endpoint
- Investigator-assessed PFS

Time-dependent secondary endpoints
- Overall survival
- PFS2
- TFST
- TSST
- TDT
- HRQoL¶

Final analysis

DCO: Feb 3, 2020

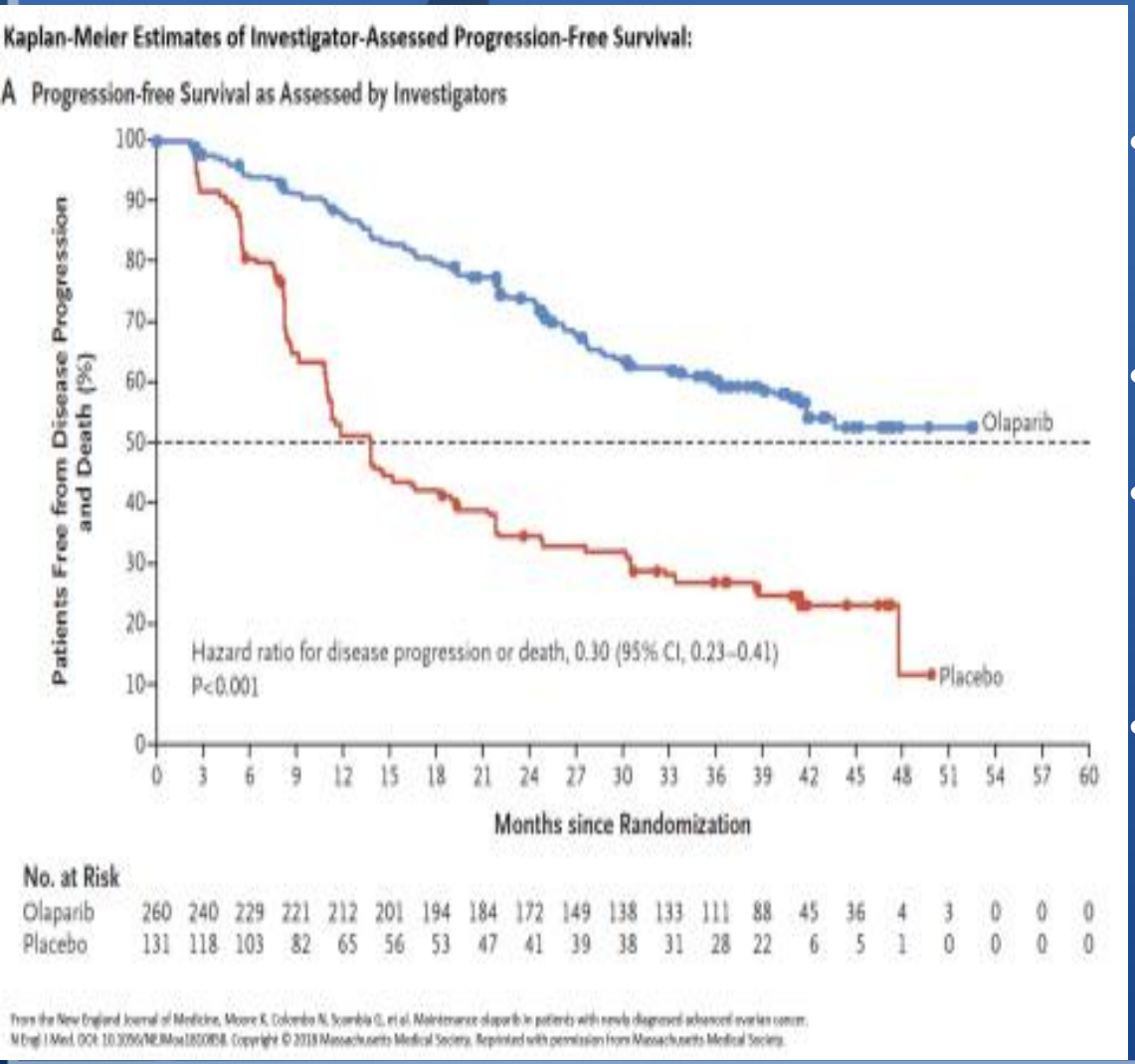
- Planned for **60% data maturity** (~177 events)
- **Prespecified adjusted OS analysis (RPSFT model, re-censored):** to adjust for subsequent PARP inhibitor therapy in placebo group
- ***Post hoc* OS sensitivity analysis (eCRF):** to correct for patients mis-stratified at randomization
- **Prespecified OS sensitivity analysis:** Myriad gBRCAm subgroup

*Includes primary peritoneal of fallopian tube cancer; †Complete or partial response; ‡>6–12 or >12 months; §Or until discontinuation criteria were met, and treatment could continue beyond progression if the investigator deemed the patient be experiencing benefit; ¶Assessed by the TOI of the FACT-O
eCRF, electronic case report form; gBRCAm, germline BRCA mutation; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; HRQoL, health-related quality of life; PFS2, time to second progression; RPSFT, rank preserving structural failure time model; TDT, time to study treatment discontinuation or death; TFST, time to first subsequent therapy or death; TOI, trial outcome index; TSST, time to second subsequent therapy or death

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Andrés Poveda 6

Presented By Andres Poveda at TBD

Olaparib 2ème ligne SOLO - 2

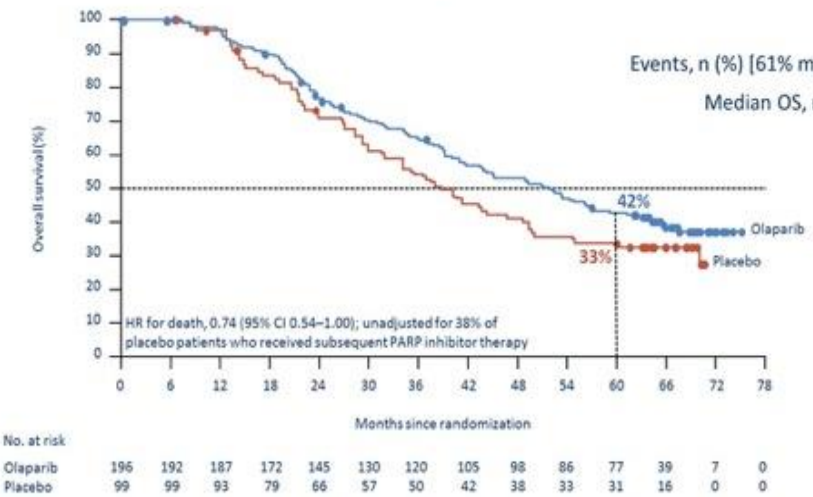


- Gain de 14 mois de SSP
- 17,5 mois bras Olaparib vs
- 8,9 mois bras placebo
- HR : 0,3

Olaparib 2ème ligne
SOLO - 2

SOLO2: final analysis of OS

Median OS improved by 12.9 months with maintenance olaparib over placebo, despite 38% of placebo patients receiving subsequent PARP inhibitor therapy



	Olaparib (N=196)	Placebo (N=99)
Events, n (%) [61% maturity]	116 (59)	65 (66)
Median OS, months	51.7	38.8
HR 0.74		
95% CI 0.54–1.00; *P*=0.0537		

38% of placebo patients and 10% of olaparib patients received subsequent PARP inhibitor therapy*

OS analysis per eCRF in the full analysis set†
HR 0.70 (95% CI 0.52–0.96)

OS analysis in the Myriad gBRCAm subgroup†
HR 0.71 (95% CI 0.52–0.97)

*According to medical review of PARP inhibitor use; †Not adjusted for multiplicity
CI, confidence interval

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Andrés Poveda 10

Presented By Andres Poveda at TBD

7 mois de gain de survie
obale

1,7 mois vs 38,8 mois

R : 0,75

1ère AMM

- MARS 2017
- LYNPARZA est un traitement d’entretien des patientes adultes atteintes d’un cancer avancé de l'ovaire, avec mutation BRCA et qui ont répondu à une 2ème ligne ou plus de chimiothérapie à base de platine

Olaparib 1ère ligne
SOLO - 1

flash.infos
Actualités en onco-gynécologie
ESMO 2018

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.

ESSAI SOLO1 *(1)*

Schéma de l'étude

- Cancer nouvellement diagnostiqué, stade III-IV, haut grade séreux ou endométrioïde, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif
- Mutation *BRCA* germinale ou somatique
- Statut ECOG 0-1
- Chirurgie de cytoréduction
- En réponse complète ou partielle après chimiothérapie par sels de platine

Olaparib 300 mg 2 fois/jour (n = 260)

Randomisation 2:1
Stratifié selon la réponse aux sels de platine

Placebo (n = 131)

- Traitement jusqu'à progression
- Les patientes sans maladie à 2 ans ont arrêté le traitement
- Les patientes avec une réponse partielle à 2 ans pouvaient continuer le traitement

2 ans de traitement si pas de maladie →

- Critère principal : survie sans progression (SSP) selon l'investigateur (RECIST 1.1 modifié)
- Critères secondaires
  - SSP selon une revue centralisée en aveugle
  - Délai jusqu'à la seconde progression (SSP2)
  - Survie globale
  - Délai jusqu'au 1er traitement ultérieur ou décès
  - Délai jusqu'au 2e traitement ultérieur ou décès
  - Qualité de vie (questionnaire FACT-O)

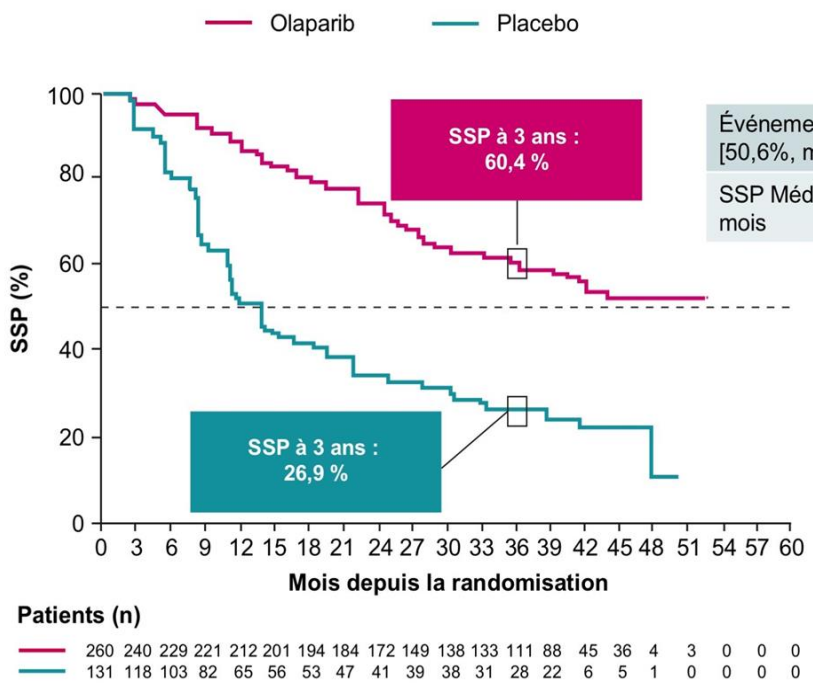
ESMO 2018 - D'après Moore KN et al., abstr. LBA7_PR, actualisé

Olaparib 1ère ligne
SOLO - 1

flash.infos
Actualités en onco-gynécologie
ESMO 2018

ESSAI SOLO1 *(2)*

Critère principal : survie sans progression (SSP) selon l'investigateur



	Olaparib (n = 260)	Placebo (n = 131)
Événements (%) [50,6%, maturité]	102 (39,2)	96 (73,3)
SSP Médiane, mois	NA	13,8
HR = 0,30		
IC_{95} : 0,23-0,41 ; p < 0,0001		

NA : non atteint

2 mois de gain de SSP

.56 mois bras Olaparib vs

.13,8 mois bras placebo

R 0,33

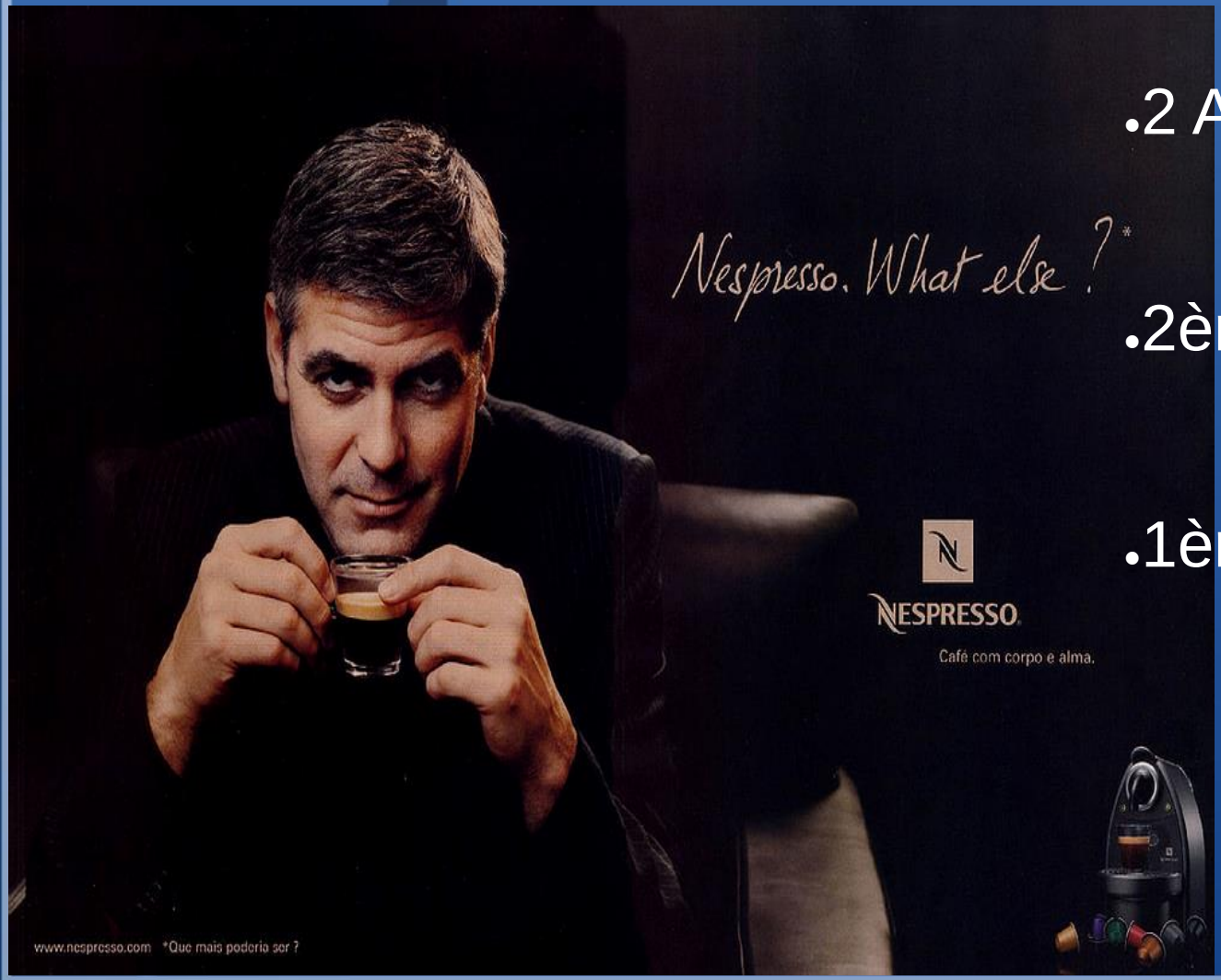
La Lettre du Cancérologue

ESMO 2018 - D'après Moore KN et al., abstr. LBA7_PR, actualisé

2ème AMM

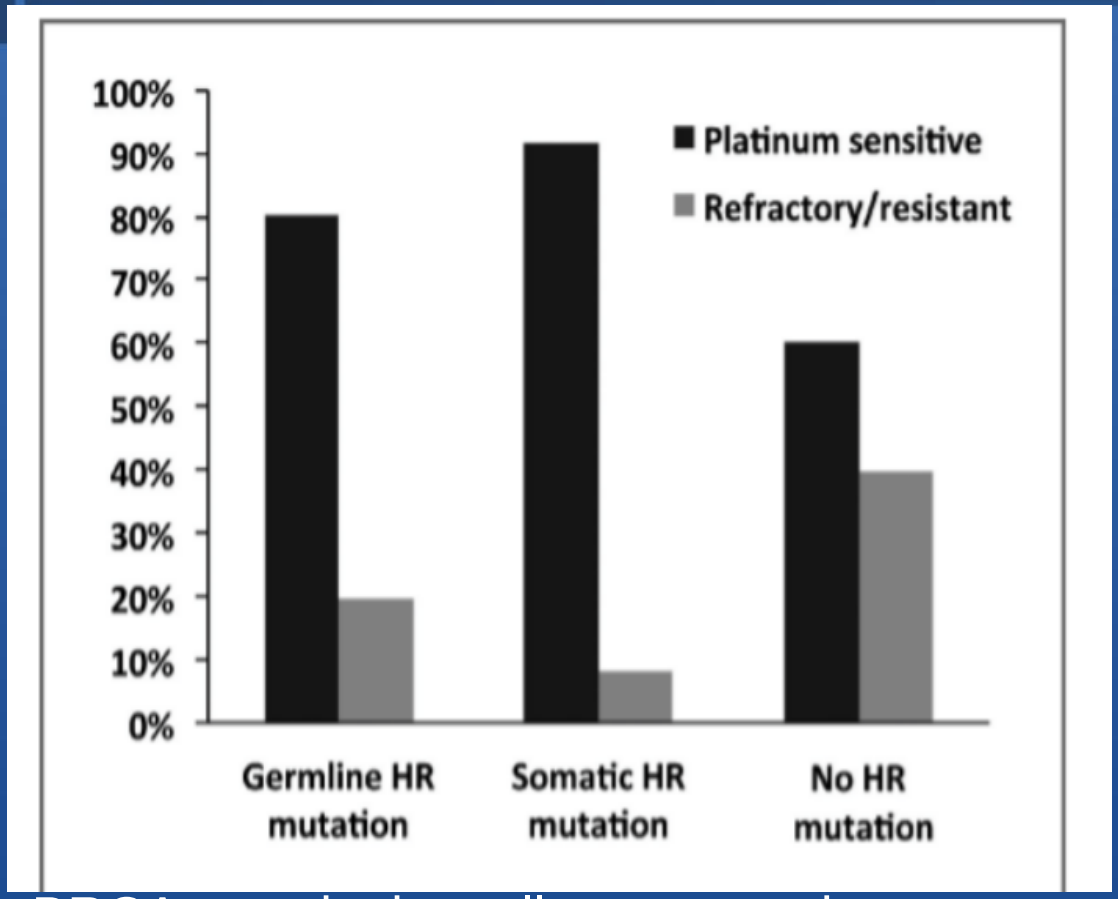
- Décembre 2019
- LYNPARZA est un traitement d’entretien des patientes adultes atteintes d’un cancer avancé de l'ovaire, avec mutation BRCA et qui ont répondu à la 1 ère ligne de chimiothérapie à base de platine

OLAPARIB
WHAT ELSE



- 2 AMMs
- 2ème ligne BRCA mutées
- 1ère ligne BRCA mutées

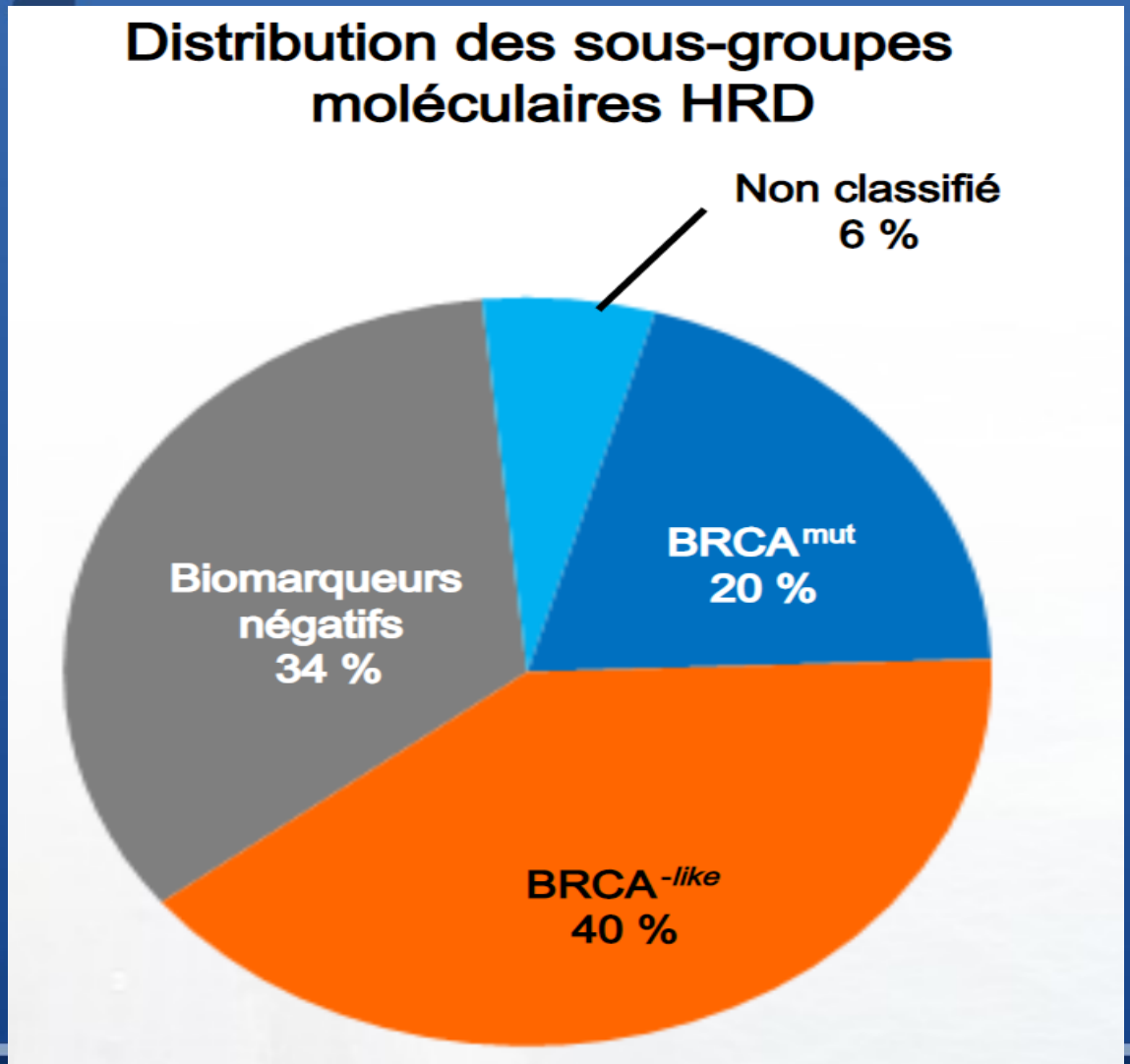
BRCAness et cancer de l'ovaire



Les mutation BRCA constitutionnelles et somatiques sont prédictifs à la sensibilités aux sels de platine

Pennington (clinical can Res 2014)

Introduction de l'éssai PAOLA



Olaparib 1ère ligne PAOLA

Induction Therapy

Bevacizumab in combination with first-line platinum-based chemotherapy—at least 3 cycles

N=806
2:1 randomization

Stratifications by tumor BRCA mutation status† and first-line treatment outcome

†*BRCA* mutation status was determined by local laboratories.

Maintenance Therapy

Experimental Arm | n=537

LYNPARZA
300 mg BID | 24 months*

+

BEVACIZUMAB
15 mg/kg Q3W | ~15 months

0 Months 4 8 12 16 20 24

Active Control Arm | n=269

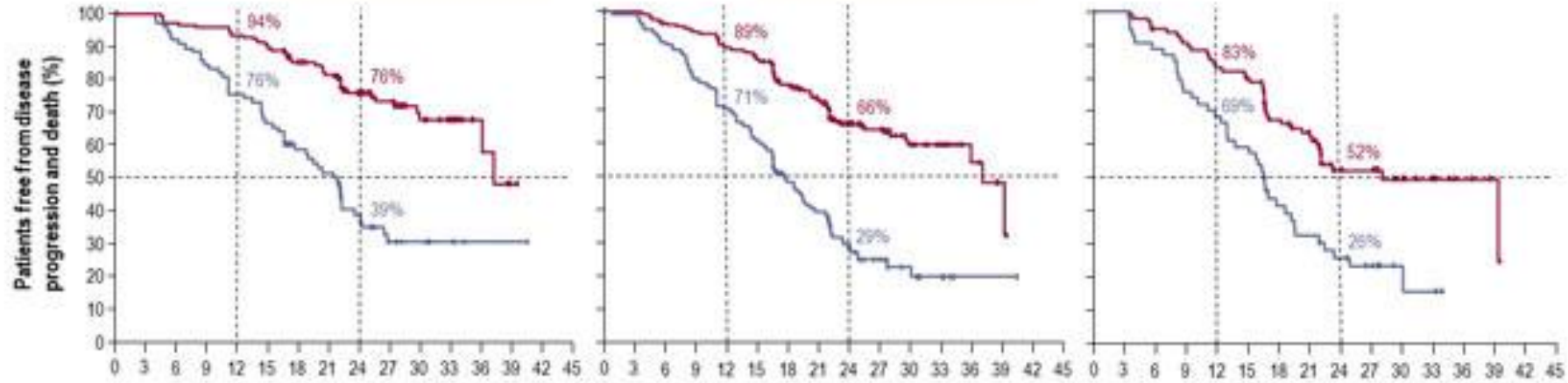
PLACEBO
300 mg BID | 24 months*

+

BEVACIZUMAB
15 mg/kg Q3W | ~15 months

Olaparib 1ère ligne
Paola

PFS by t*BRCA* mutation status and HRD status



	Olaparib + bevacizumab (N=157)	Placebo + bevacizumab (N=80)
Events, n (%)	41 (26)	49 (61)
Median PFS, months	37.2	21.7
	HR 0.31 (95% CI 0.20–0.47)	

	Olaparib + bevacizumab (N=255)	Placebo + bevacizumab (N=132)
Events, n (%)	87 (34)	92 (70)
Median PFS, months	37.2	17.7
	HR 0.33 (95% CI 0.25–0.45)	

	Olaparib + bevacizumab (N=97)	Placebo + bevacizumab (N=55)
Events, n (%)	43 (44)	40 (73)
Median PFS, months	28.1	16.6
	HR 0.43 (95% CI 0.28–0.66)	

The percentages of patients progression-free at 12 months and 24 months have been calculated based on Kaplan-Meier estimates; HRD positive is an HRD score ≥42

3ème AMM

- 21 Avril 2021
- LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab est indiqué pour le traitement
- d’entretien des patientes adultes atteintes d’un cancer épithélial avancé (stades
- FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal
- primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une **première ligne** de
- traitement associant une chimiothérapie à base de platine

Take home message

- Les inhibiteur de PARP sont effica

dans le cancer de l'ovaire avec défa

de recombinaison homologue (BRC

- L'olaparib :

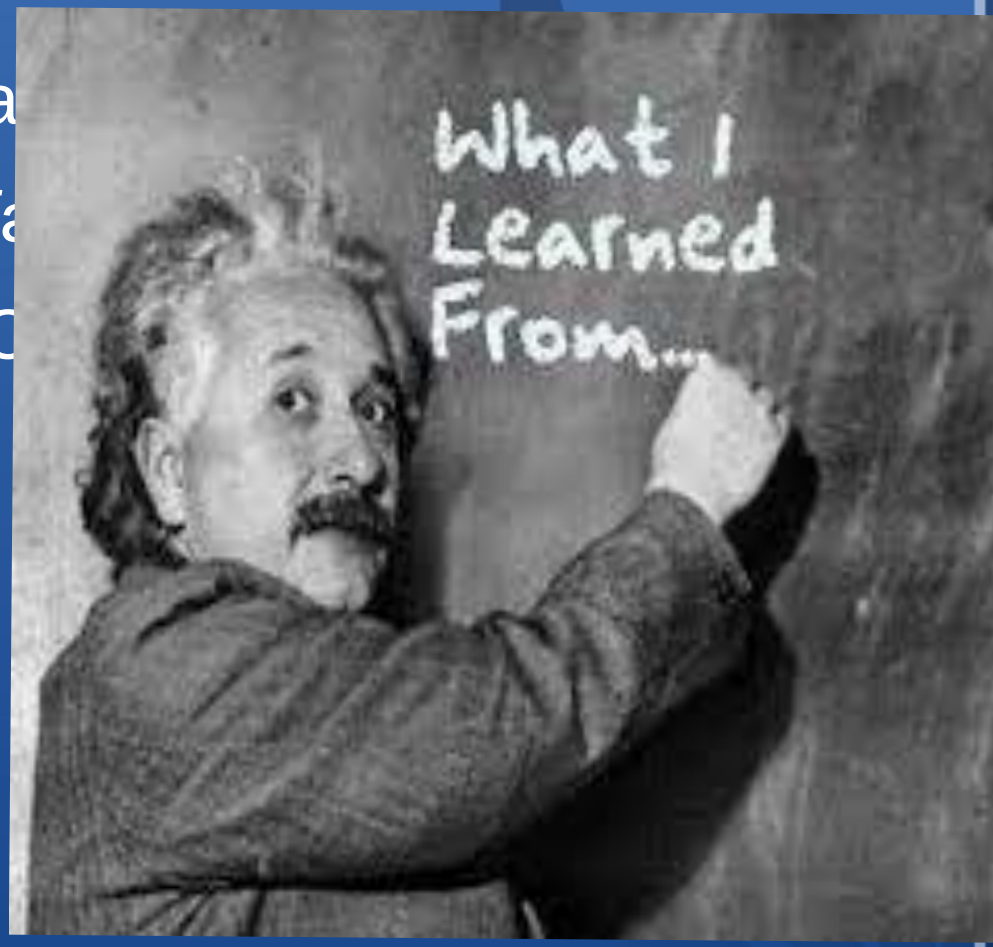
•Efficacité chez les BRCA mutés

•(somatique ou germinale)

•- 1ère ligne

•- 2ème ligne, rechute sensible au platine

•Efficacité chez les BRCA mutés et HRD pos



Merci

Chukranne

Thank you