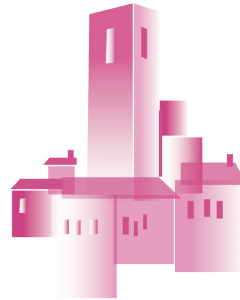


Nice  St Paul de Vence 2016



Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

Cancers de l'ovaire BRCA

Coordination : 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 :**
 - 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, **Niveau 1 Grade A**
 - Quels que soient l'âge et l'histoire familiale.
 - Pour les autres types histologiques (notamment séreux de bas grade), uniquement si il existe un contexte familial évocateur d'une prédisposition héréditaire **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*.

Niveau 2 Grade B

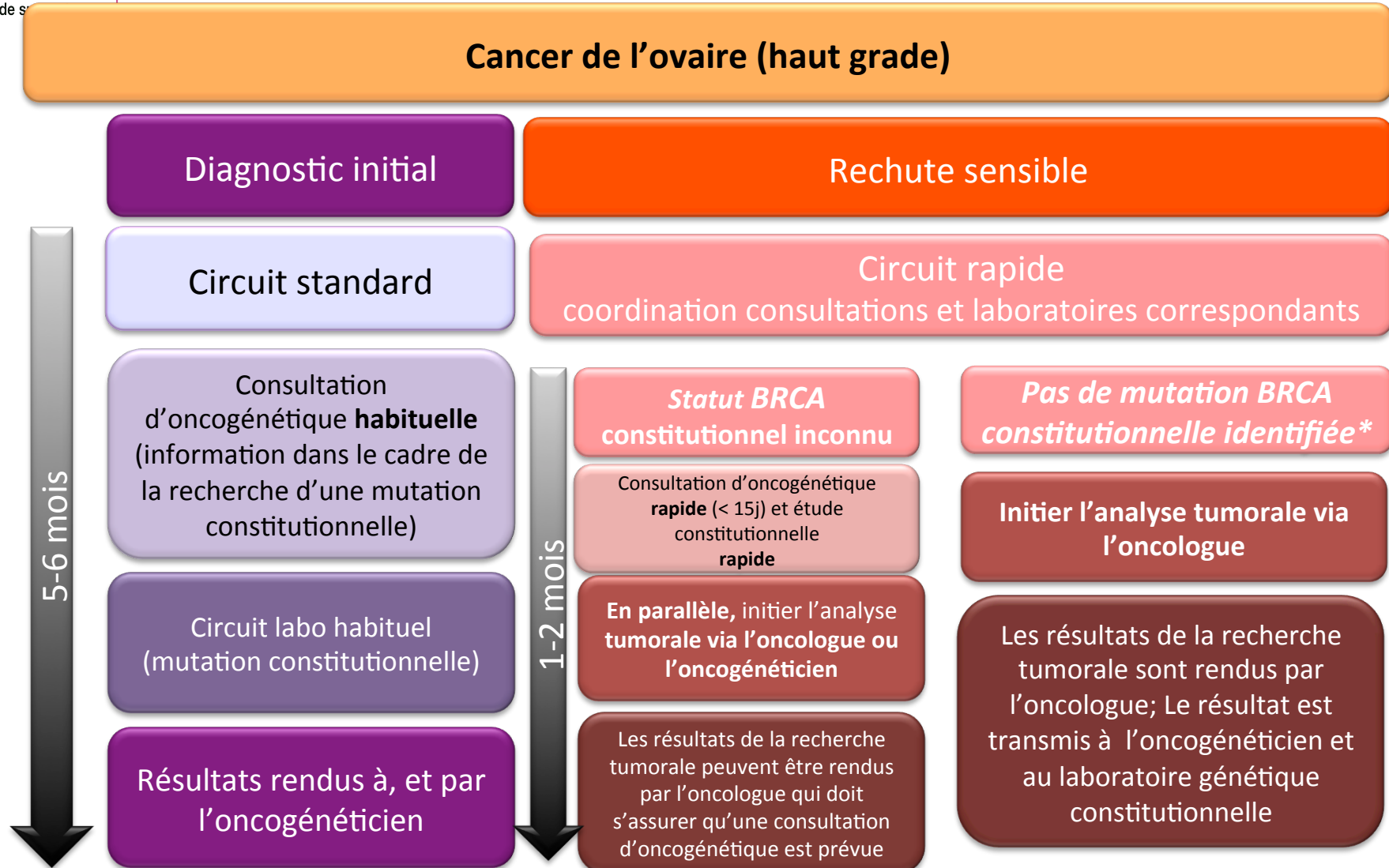
- **Cette recherche ne peut être réalisée que dans un laboratoire labellisé par l'INCa** (plateformes, laboratoires d'oncogénétique).
- **Conditions :**
 - Echantillon tumoral préférable avant chimio (cf. groupe 1)
 - Privilégier les échantillons présentant la meilleure infiltration tumorale possible
 - 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



*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 ^{1,2}

- 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 ¹

¹ 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

² 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),
 - L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A n'est pas recommandée
 - Pas de recommandations spécifiques chez les sujets âgées
- **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

Toute toxicité sévère non attendue doit faire l'objet systématiquement d'une déclaration de pharmacovigilance



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"> - Bilan d'anémie et traitement symptomatique (pas de données à ce jour pour l'utilisation de l'époétine) - 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 par palier, 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

CTCAE grade 3 ou plus	<ul style="list-style-type: none">- Interruption.- 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.
Neutropénie fébrile	<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

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.

En absence d'AMM européenne un traitement par olaparib , ne doit pas être proposé en cas de rechute réfractaire ou résistante.

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

Accord d'experts

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.

L'essai OREO, un essai randomisé international va démarrer prochainement pour poser cette question.



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

Accord d'experts

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 I³ 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.

³Dean E, Middleton MR, Pwint T et al. *Phase I study to assess the safety and tolerability of olaparib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumours*. *Br. J. Cancer* 2012; 106(3), 468-474.



Bibliographie

¹ 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

² 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 et Ledermann et al., *Lancet Oncol* 2014; 15; 852-61

³Dean E, Middleton MR, Pwint T et al. **Phase I study to assess the safety and tolerability of olaparib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumours.** *Br. J. Cancer* 2012; 106(3), 468-474.