

Avancées thérapeutiques dans la prise en charge du cancer de l'ovaire avancé STOM le 19 Octobre 2019

Patricia Pautier

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



● **Évolution dans la prise en charge chirurgicale**

➤ De première ligne

- Un nouveau standard : la résection macroscopique complète
- Place de la chimiothérapie néoadjuvante
- Place des curages ganglionnaires
- Intérêt de la CHIP

➤ De la rechute

● **Évolution dans la prise en charge médicale**

➤ De la récurrence

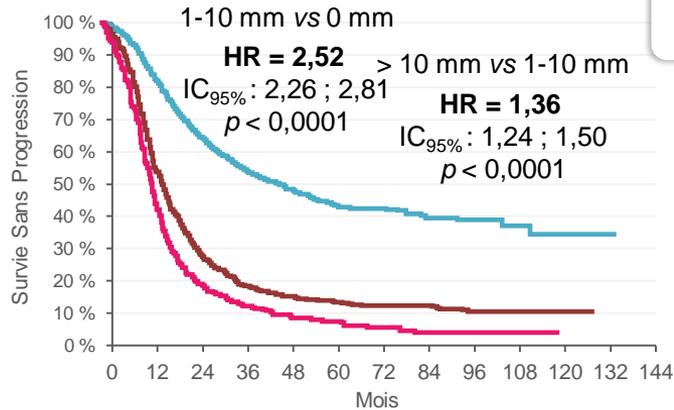
➤ De la première ligne

Quelle incidence pronostique du reliquat tumoral ?

Objectif de la chirurgie en cas de cancer avancé de l'ovaire :
aucun résidu tumoral à la fin de la chirurgie (CC0)

En 1^{re} ligne

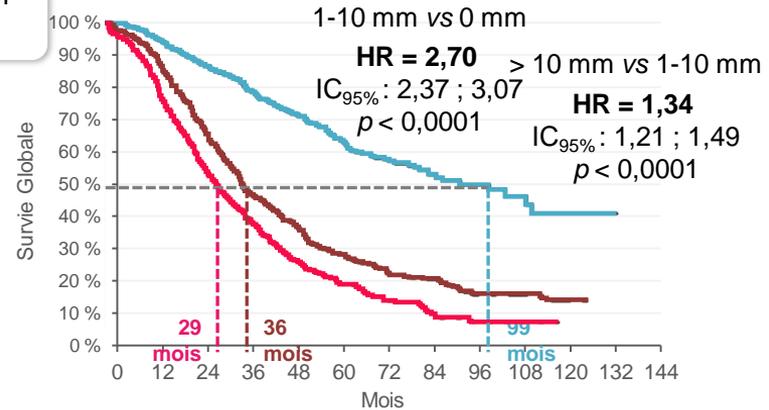
SSP en fonction du résidu tumoral
en cas de cancer avancé de l'ovaire ¹



Nombre de patientes à risque

0 mm	1046	896	690	539	389	232	111	58	32	17	7	0	E = 563
1-10 mm	975	653	311	178	117	75	43	22	14	11	5	0	E = 817
>10 mm	1105	610	234	146	85	46	16	5	2	1	0	0	E = 995

SG en fonction du résidu tumoral
en cas de cancer avancé de l'ovaire ¹



Nombre de patientes à risque

0 mm	1046	996	900	773	566	333	147	70	36	19	8	0	E = 359
1-10 mm	975	886	669	451	293	157	73	36	18	12	5	0	E = 653
>10 mm	1105	933	650	435	247	116	40	15	6	2	0	0	E = 829

Quelle incidence pronostique du reliquat tumoral ?

En 1^{re} ligne

- Évolution des critères de la chirurgie selon le consensus de Vancouver de 2010 ^{1,2}

Avant le consensus de Vancouver	Selon le consensus de Vancouver
Chirurgie optimale : ≤ 1 cm	Chirurgie complète : aucun résidu macroscopique (visible à l'œil nu)
Chirurgie sub-optimale : > 1 cm	Chirurgie incomplète : résidu(s) macroscopique(s)

La chirurgie a évolué vers un nouveau standard :
la résection macroscopiquement complète (CC0)

1. Thigpen T *et al.* First-line therapy in ovarian cancer trials. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(4):756-62.

2. Stuart GC *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(4):750-5.

Faut-il encore faire une chirurgie ganglionnaire ?

En 1^{re} ligne

- Étude prospective évaluant l'utilité ou non d'un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique systematique en l'absence d'anomalie macroscopique visible lors de la chirurgie initiale des cancers de l'ovaire

> Critères d'inclusion

- Cancer avancé de l'ovaire (FIGO IIB-IV)
- *Performance status* ECOG 0 ou 1
- Patientes âgées de 18 – 75 ans
- Résection macroscopique complète
- Ganglions pelviens et lombo-aortiques cliniquement négatifs
- Pas de chimiothérapie antérieure
- Pas d'antécédent de chirurgie ganglionnaire

> Critère primaire : survie globale



Carcinome séreux de haut grade : vers une désescalade de la lymphadénectomie ?

Faut-il encore faire une chirurgie ganglionnaire ?

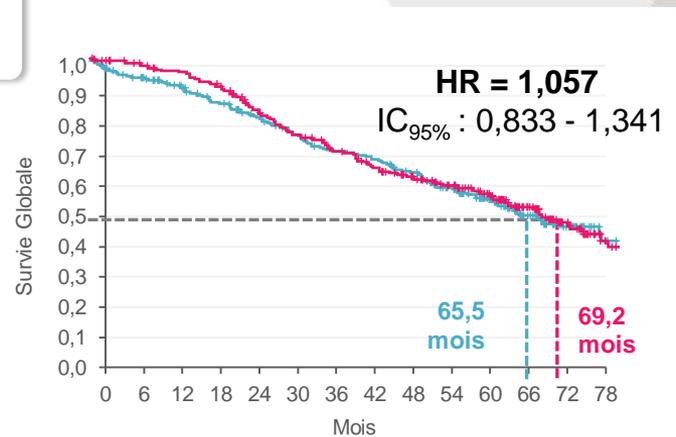
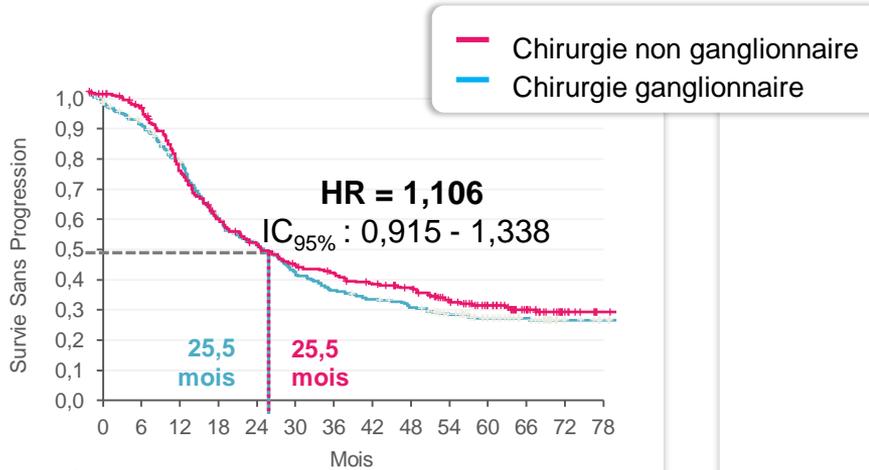
En 1^{re} ligne

Caractéristiques de la chirurgie	Avec curage ganglionnaire (n = 323)	Sans curage ganglionnaire (n = 324)	Différence	p
Résection complète	321 (99,4)	322 (99,4)		0,99
Procédure de l'étude selon la randomisation	320 (99,1)	313 (96,6)		
Curage ganglionnaire total (écart interquartile)	57 (45 – 73)			
Curage ganglionnaire lombo-aortique	22 (16 – 33)			
Curage ganglionnaire pelvien	35 (26 – 43)			
Métastases ganglionnaires	180 (55,7)			
Durée, min (écart interquartile)	340 (270 – 420)	280 (210 – 360)	+ 1 h	< 0,001
Perte sanguine, ml (écart interquartile)	650 (400 – 1000)	500 (300 – 900)	+ 150 ml	< 0,001
Transfusions	205 (63,7)	181 (56,0)	+ 8 %	0,005
Transfusions massives (> 10 RBC/24h)	7 (2,2)	2 (0,6)		0,09
Plasma frais congelé	117 (36,3)	96 (29,7)	+ 7 %	0,07
Unité de soins intensifs/intermédiaires	250 (77,6)	223 (69,4)	+ 8 %	0,01

Faut-il encore faire une chirurgie ganglionnaire ?

SSP en fonction du type de chirurgie

SG en fonction du type de chirurgie



Nombre de patientes à risque

Chirurgie ganglionnaire	323	282	239	183	143	120	100	89	82	65	45	31	14	6
Chirurgie non ganglionnaire	324	303	256	193	155	133	122	109	97	78	55	33	14	5

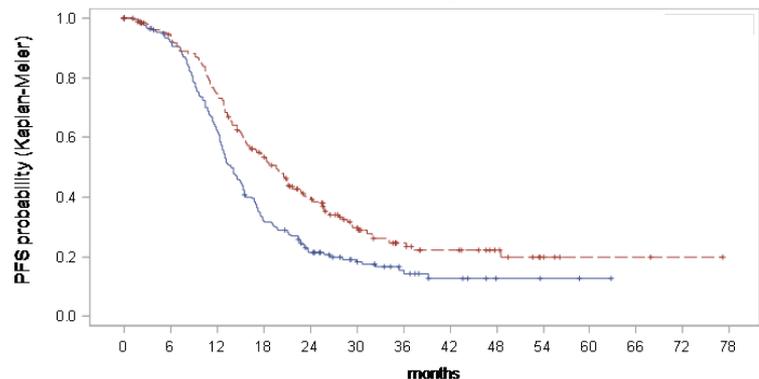
Nombre de patientes à risque

Chirurgie ganglionnaire	323	289	271	248	227	210	194	184	167	135	93	55	28	11
Chirurgie non ganglionnaire	324	308	297	282	252	228	208	187	170	144	105	66	30	10

Le taux de SG à 5 ans est de **55,9 %**.

Chirurgie de la rechute

essai DEKSTOP III : PFS

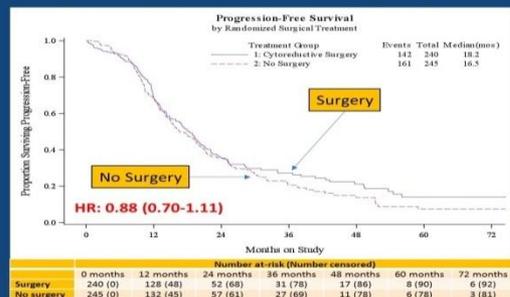


no surgery	203	177	118	61	37	23	13	7	3	2	1	0
surgery	204	180	143	99	65	38	23	17	11	5	2	1

	Surgery	No surgery
Median PFS	19.6 mo	14.0 mo
Δ median PFS	5.6 mo	
HR (95% CI)	0.66 (0.52 – 0.83)	
P-value	< 0.001	

Essai GOG213

Secondary Endpoint PFS: Surgery vs. Chemo



	0 months	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	72 months
Surgery	240 (0)	128 (48)	52 (68)	31 (78)	17 (86)	8 (90)	6 (92)
No surgery	245 (0)	182 (45)	97 (61)	27 (69)	11 (78)	6 (78)	3 (81)

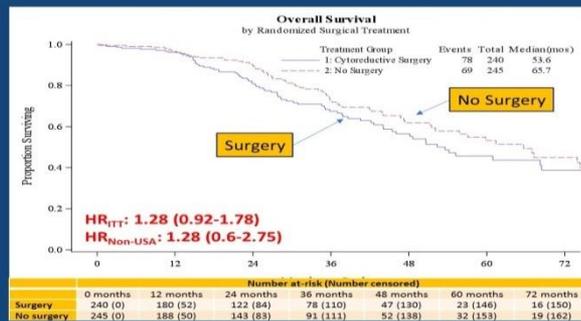
PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO18

PRESENTED BY: ROBERT L. COLEMAN, MD

24

Primary Endpoint OS: Surgery vs. No Surgery



	0 months	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	72 months
Surgery	240 (0)	180 (52)	122 (84)	78 (110)	47 (130)	23 (146)	16 (150)
No surgery	245 (0)	188 (50)	143 (83)	91 (113)	52 (138)	32 (153)	19 (162)

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO18

PRESENTED BY: ROBERT L. COLEMAN, MD

23

Place de la chirurgie à la rechute tardive

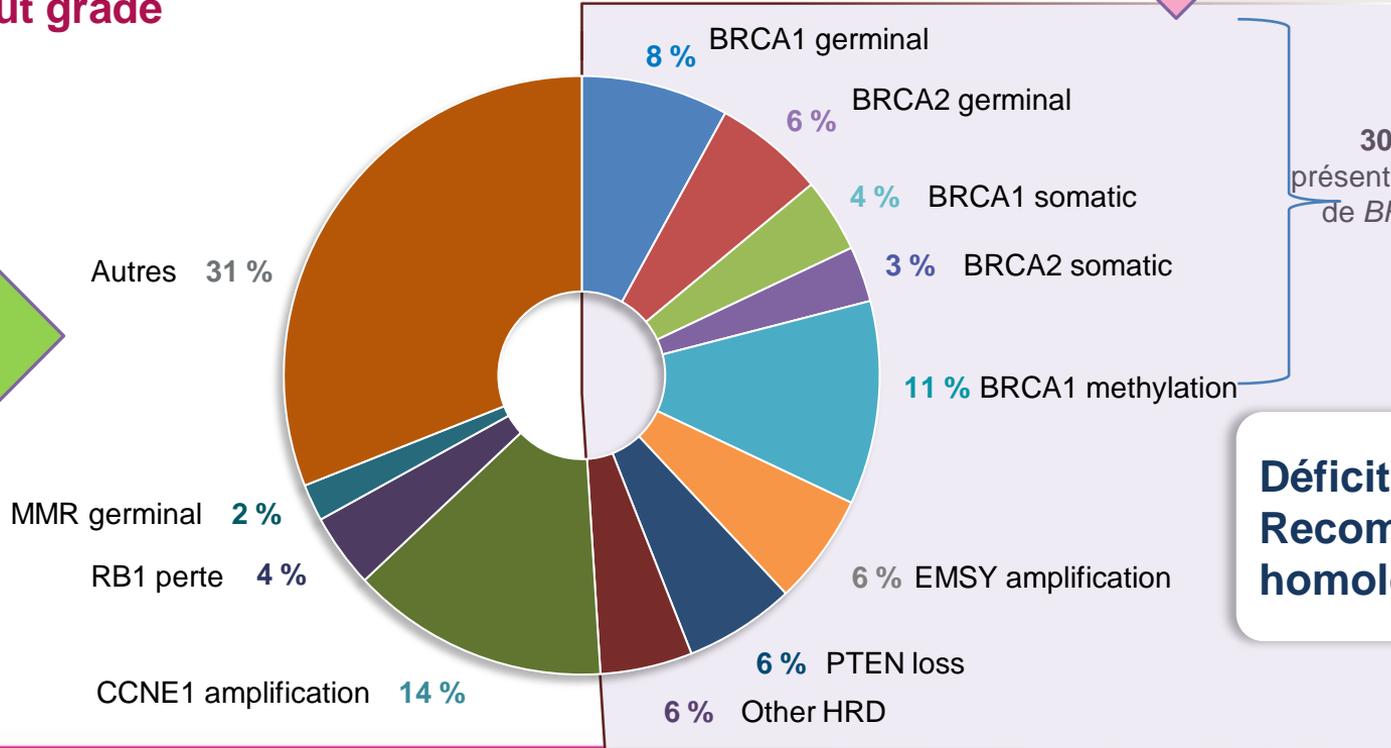
- **Intérêt potentiel à la première rechute : 2 essais randomisés de phase III**
 - Essai DESKTOP III : avantage en PFS pour le bras chirurgie (PFS 2 et 3, OS en attente) chez les patientes sélectionnées selon score AGO et en CCO, dans les centres experts.
 - Essai randomisé GOG 213 : pas de différence de survie entre les patientes opérées CC0 et bras pas de chirurgie.
 - Chirurgie délétère chez les patientes R2.
- **Critères stricts de sélection pour chirurgie**
 - Critères AGO : rechute tardive, ascite < 500 ml, chirurgie complète au primo-traitement, PS 0-1.
 - Prévion d'une chirurgie macroscopiquement complète (CC0).
- **Recommandations**
 - Indication à discuter au cas par cas en RCP spécialisée en onco-gynécologie.
 - Objectif : résection complète.
 - Privilégier les équipes multidisciplinaires entraînées à la prise en charge des cancers de l'ovaire.
 - Chirurgie suivie d'une chimiothérapie complémentaire.

Niveau 1 grade B

Il n'y a pas un mais plusieurs cancers de l'ovaire de haut grade

**Adénocarcinome séreux
De haut grade**

Moindre sensibilité au platine
Insensibilité aux PARPi?



Sensibilité au platine
Sensibilité aux PARPi

30% of HGSOC
présentent des altérations
de BRCA1 ou BRCA2

**Déficit en
Recombinaison
homologue**

Essais de maintenance par inhibiteurs de Parp après réponse au platine en récurrence platine sensible

	Étude 19 ¹	Solo 2 ²	NOVA ³	ARIEL 3 ⁴
Population	HGS	BRCA m	I-gBRCAm II-Non gBRCAm HGS	HGS et endométrioïde
Type étude	II	III	III	III
Schéma	Ola vs placebo	Ola vs placebo	Nira vs placebo	Ruca vs placebo
Objectif principal	PFS	PFS	PFS	PFS
Nb patientes	265	295	469	540
Randomisation	2:1	2:1	2:1	2:1

L'étude 19 - Phase 2 randomisée de maintenance par olaparib dans les rechutes platine sensible des COHGS

- Objectif: évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olaparib en traitement de maintenance
- Design: étude de phase II de maintenance randomisée, double-aveugle, contre placebo

265 patients dans 82 centres et 16 pays

Patientes:

- Cancer de l'ovaire Platine-sensible de haut-grade séreux
- ≥ 2 lignes de platine antérieures
- Dernière ligne de CT à base de sel de platine, avec RP ou RC sous traitement au moment de l'inclusion
- CA-125 Stable

Olaparib
400 mg po 2x/j

Randomisation
1:1

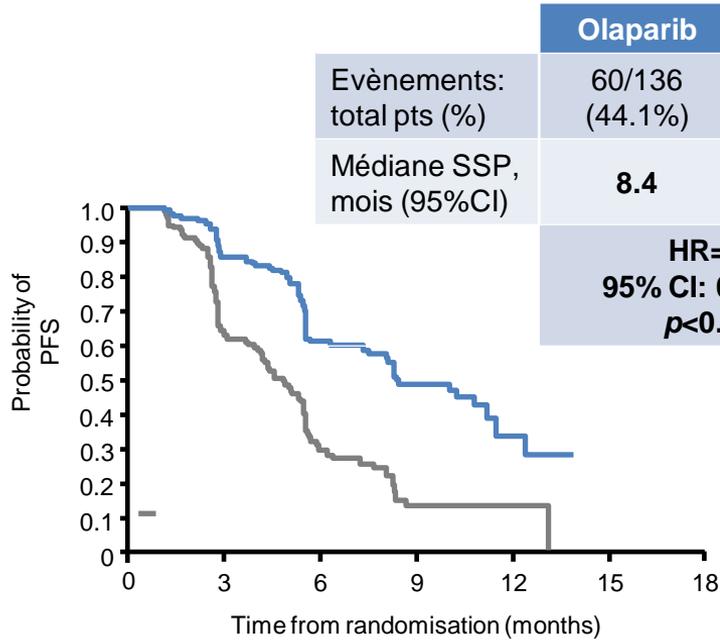
Placebo
po 2x/j

Traitement
Jusqu'à
progression

Objectif principal:
SSP

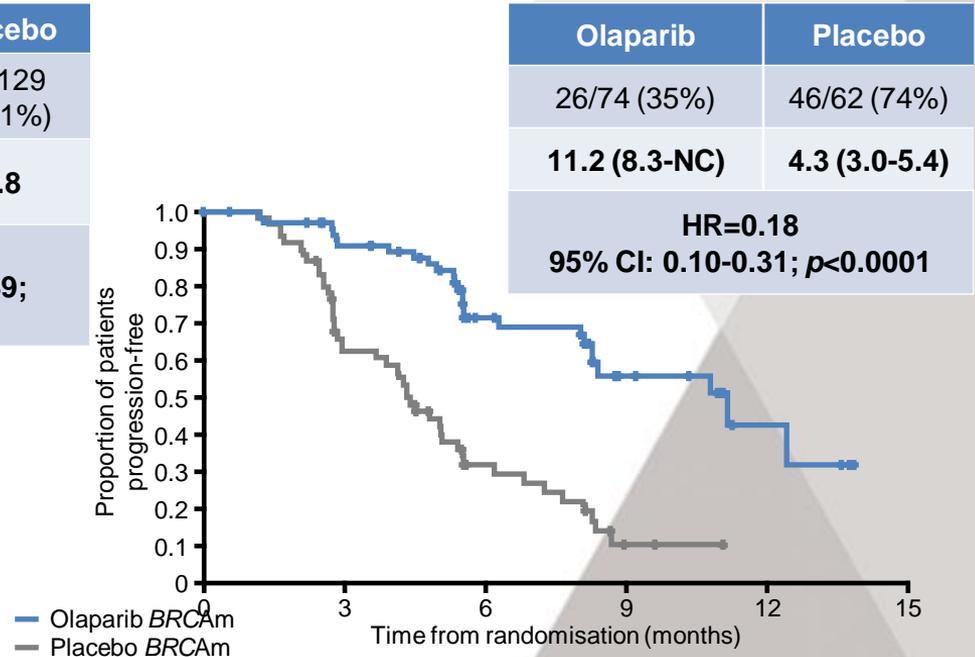
Etude 19: Survie Sans Progression

Phase 2 randomisée de maintenance par olaparib dans les rechutes platine sensible des COHGS



Population globale HGSOC

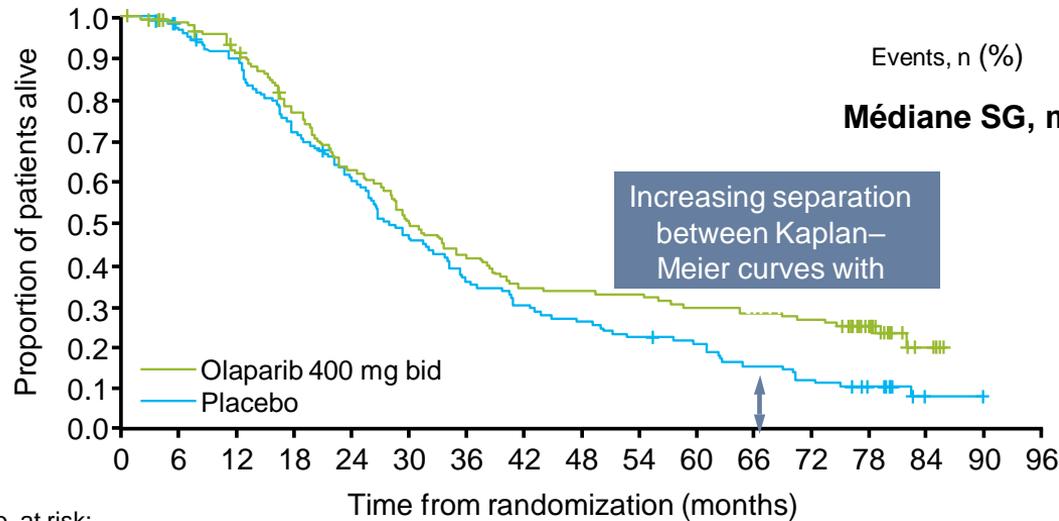
Ledermann J et al. N Engl J Med 2012



BRCAm

Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014

Analyse finale de Survie Globale: l'étude 19 a montré un bénéfice en SG chez les patientes traitées par olaparib



No. at risk:		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Olaparib	136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	
Placebo	129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	

Population globale
(N=265)

Olaparib (n=136)	Placebo (n=129)
98 (72.1)	112 (86.8)
29.8	27.8
HR=0.73 95% CI 0.55–0.95 Nominal P=0.02138	

Median OS follow-up: 78.0 months
OS data maturity: 79%

Criterion for statistical significance
(P<0.0095) not met

13% of patients in the placebo arm received post-discontinuation PARPi

Cut-off
79%

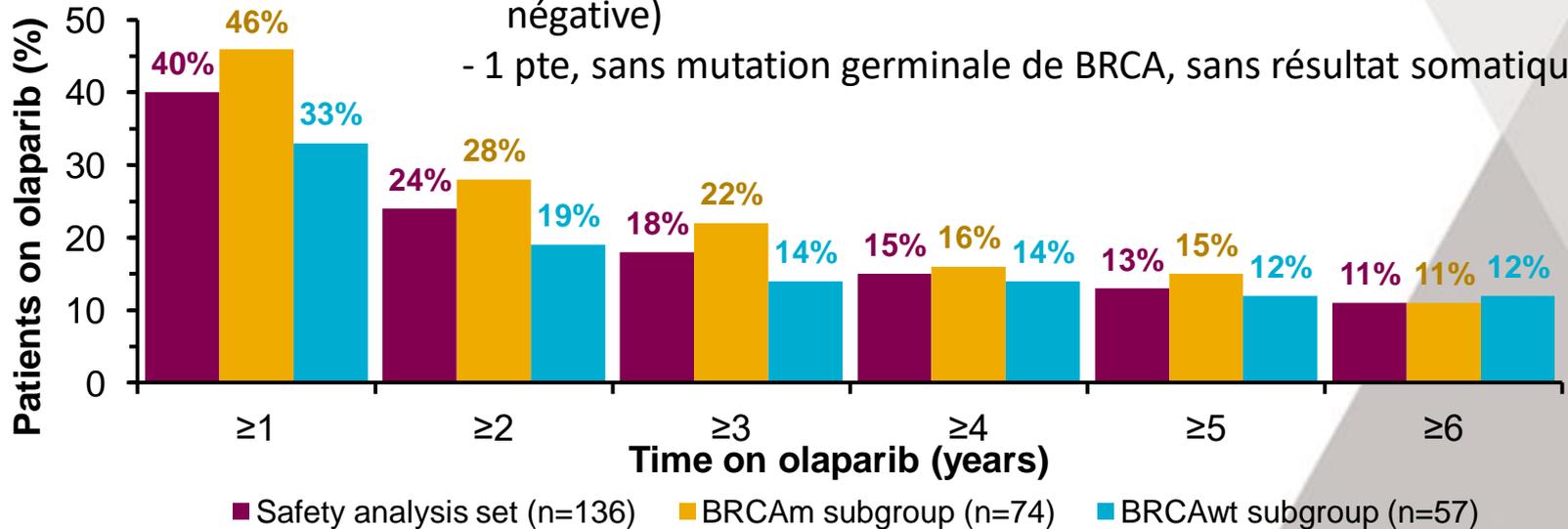
Data cut-off: 9 May 2016

Presented at the ESGO Annual Meeting, Vienna, Austria, 6 November 2017 by Friedlander

Bénéfice à long terme de l'étude 19: 11% des patientes (15pts) toujours sous traitement ≥ 6 ans

Parmi ces 15 patientes:

- 9 pts ont une BRCAm, dont 3 une mutation sBRCAm et légère prépondérance des mutations BRCA2
- 5 pts étaient BRCA sauvage (1-RAD51B, certaines sans HRR, et 1-HRD négative)
- 1 pte, sans mutation germinale de BRCA, sans résultat somatique

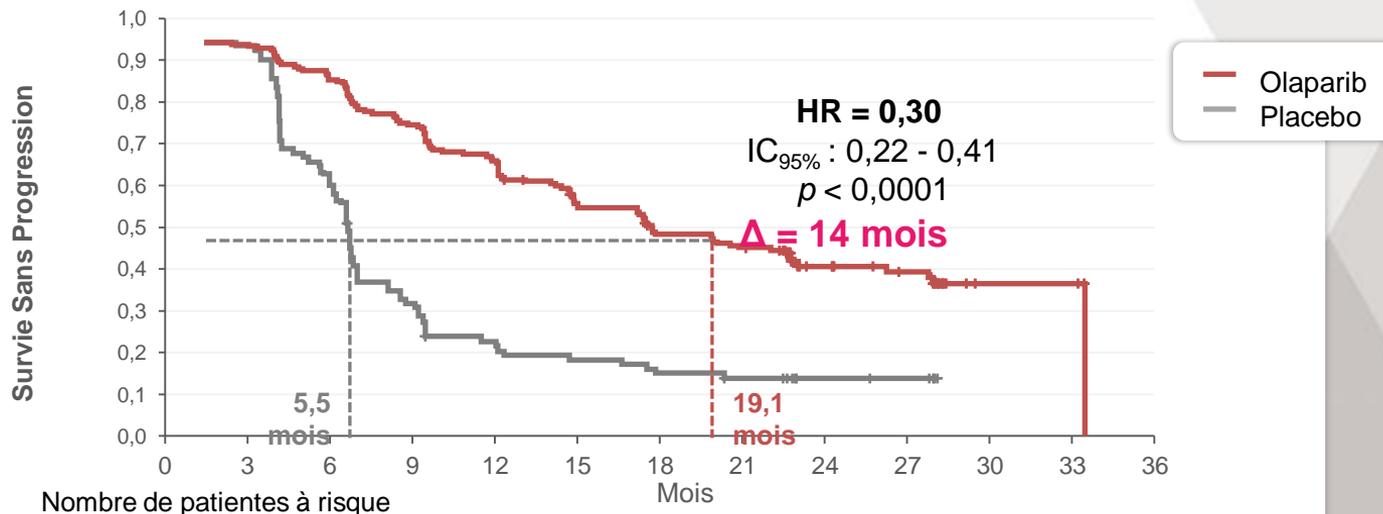


Subgroups were defined prior to exploratory biomarker analyses being performed; patients with no known BRCAm or a variant of unknown significance were classified as BRCAwt, and one patient with no known BRCAm who received olaparib treatment for ≥ 6 years was found to have a sBRCAm in subsequent Myriad tumor testing - DCO: May 2016

Gourley C et al. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; poster related to abstr 5533)

Les traitements médicamenteux en rechute platine sensible

- Étude de phase III, contrôlée vs placebo évaluant le traitement par entretien d'olaparib en monothérapie dans les cancers *BRCA* muté de l'ovaire séreux de haut grade en rechute platine sensible

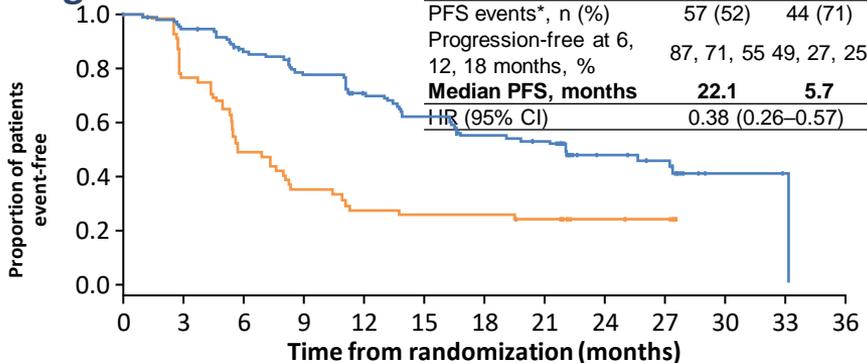


Olaparib	196 (0)	182 (3)	156 (7)	134 (9)	118 (12)	104 (13)	89 (16)	82 (17)	32 (61)	29 (63)	3 (87)	2 (88)	0 (89)
Placebo	99 (0)	70 (3)	37 (4)	22 (6)	18 (6)	17 (6)	14 (6)	12 (7)	7 (12)	6 (13)	0 (19)	0 (19)	0 (19)

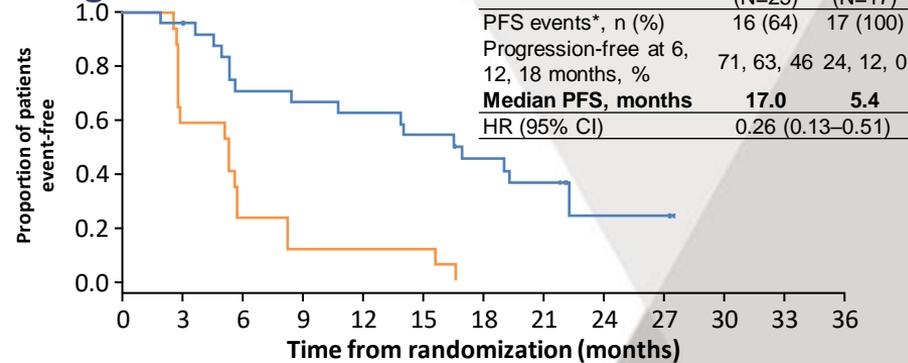
1. Pujade-Lauraine E *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.

Efficacité de l'olaparib en maintenance chez les patientes en rechute platine--sensible selon les lignes antérieures de chimiothérapie: étude Phase III SOLO2 (ENGOT Ov-21)

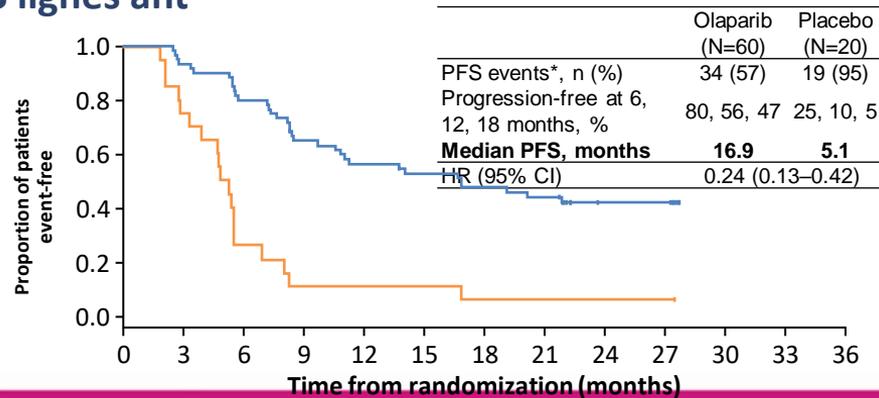
2 lignes ant



≥4 lignes ant



3 lignes ant



- **L'olaparib en maintenance augmente la SSP** chez les patientes avec PSROC et une mBRCA, quelque soit le nombre de lignes ant de chimio à base de sels de platine reçues
- **Pas d'interaction** statistiquement significative entre SSP et nombre de lignes antérieures de chimio à base de sels de platine reçues

NOVA/ENGOT-OV16

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer

M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt, A.M. Oza, S. Mahner, A. Redondo, M. Fabbro, J.A. Ledermann, D. Lorusso, I. Vergote, N.E. Ben-Baruch, C. Marth, R. Mądry, R.D. Christensen, J.S. Berek, A. Dørum, A.V. Tinker, A. du Bois, A. González-Martín, P. Follana, B. Benigno, P. Rosenberg, L. Gilbert, B.J. Rimel, J. Buscema, J.P. Balsler, S. Agarwal, and U.A. Matulonis, for the ENGOT-OV16/NOVA Investigators*

Rechute platine-Sensible d'un carcinome ovarien séreux de haut grade

Traitement par 4-6 cycles à base de platine

Réponse au traitement par platine

gBRCAmut (n = 200)

R

Niraparib 300 mg 1 x / jour

Placebo

Traitement jusqu'à progression de la maladie

Non-gBRCAmut (n = 350)

R

Niraparib 300 mg 1 x / jour

Placebo

Traitement jusqu'à progression de la maladie

Objectif principal : SSP par revue centralisée, en aveugle

Testée après 100 évènements pour obtenir $p < 0,05$

Population HRD+

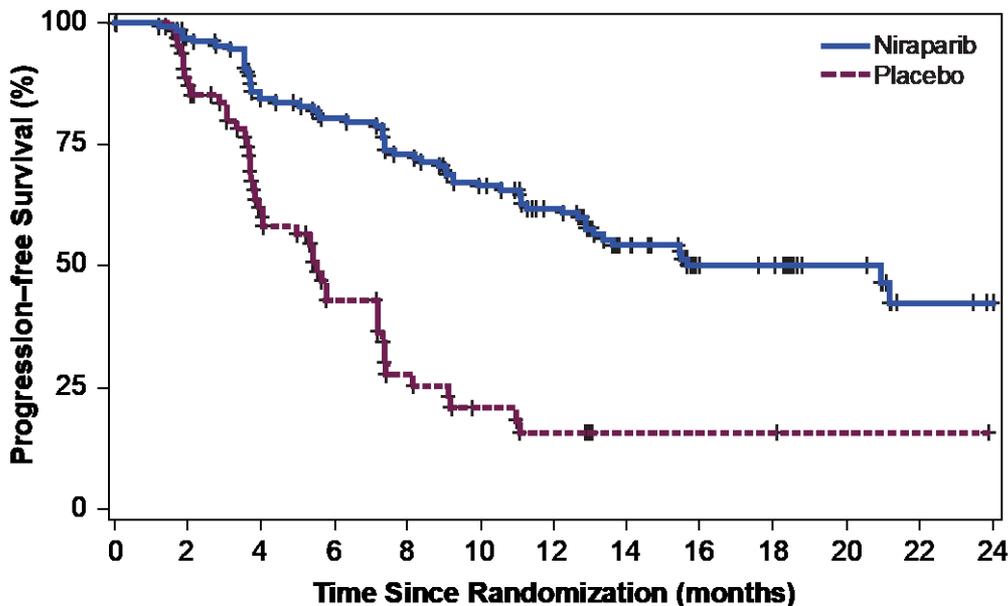
Testée après 100 évènements pour obtenir $p < 0.05$;

Puis, si le test était positif :

Test sur la cohorte complète non-gBRCAmut ($p < 0.05$)

ENGOT-OV16 / NOVA

Survie-Sans-Progression: gBRCAmut



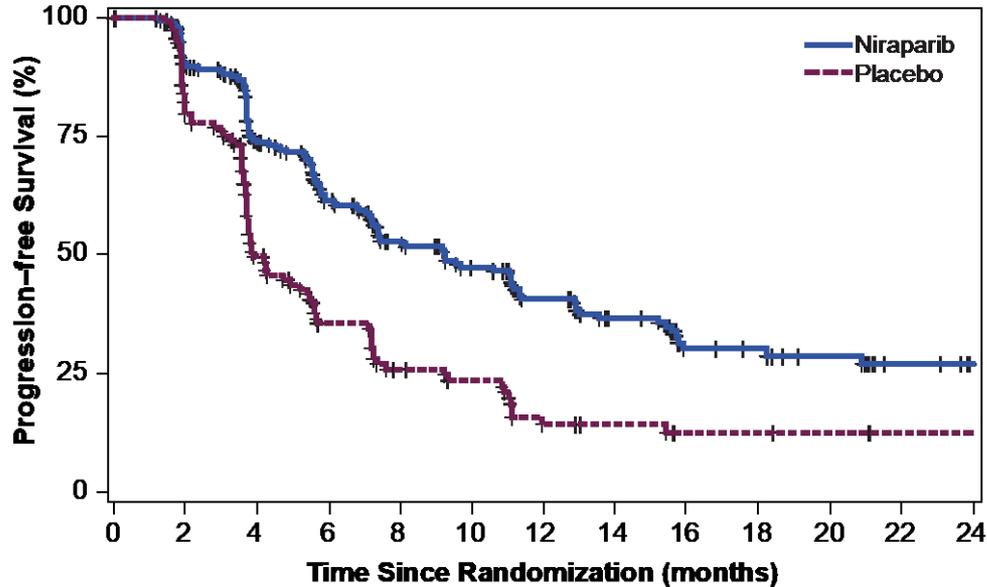
Traitement	SSP Médiane (95% CI) (Mois)	Hazard Ratio (95% CI) p-value	% de Ptes sans Progression ou Décès	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=138)	21.0 (12.9, NR)	0.27 (0.173, 0.410) p<0.0001	62%	50%
Placebo (N=65)	5.5 (3.8, 7.2)		16%	16%

PFS was analyzed using a 2-sided log-rank test using randomization stratification factors, and summarized using the Kaplan-Meier methodology. Hazard ratios with 2-sided 95% confidence intervals were estimated using a stratified Cox proportional hazards model, with the stratification factors used in randomization.

NR=not reached

ENGOT-OV16 / NOVA

Survie-Sans-Progression: non gBRCAmut



Traitement	SSP Médiane (95% CI) (Mois)	Hazard Ratio (95% CI) p-value	% de Ptes sans Progression ou Décès	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=234)	9.3 (7.2, 11.2)	0.45 (0.338, 0.607)	41%	30%
Placebo (N=116)	3.9 (3.7, 5.5)	p<0.0001	14%	12%

PFS was analyzed using a 2-sided log-rank test using randomization stratification factors, and summarized using the Kaplan-Meier methodology. Hazard ratios with 2-sided 95% confidence intervals were estimated using a stratified Cox proportional hazards model, with the stratification factors used in randomization.

ARIEL3: Design de l'étude

Critères d'inclusion

- Carcinomes de haut-grade séreux ou endométrioïdes de l'ov, péritonéal primitif ou tubaire
- Sensible au dernier traitement par platine
- Réponse à la dernière ligne avec platine (RC ou RP)*
 - Excludes patients without assessable disease following second surgery
- CA-125 normal
- Pas de restriction sur taille de la maladie résiduelle
- ECOG PS ≤1
- Pas de traitement par PARP inhibitors ant

Randomisation 2:1

Stratification

- HRR status par analyse NGS mutation
 - *BRCA1 uBRCA2*
 - Non-*BRCA* HRR genes[†]
 - Aucun de ceux-là
- Réponse au dernier platine
 - CR
 - PR
- Progression-free interval après avant dernier platine
 - 6 to <12 months
 - ≥12 months

Rucaparib
600 mg 2 x/j
n=375

Placebo
2 x / j
n=189

*CR (defined by RECIST v1.1) or PR (defined by RECIST v1.1 and/or a GCIG CA-125 response [CA-125 within normal range]) maintained until entry to ARIEL3 (≤8 weeks of last dose of chemotherapy). [†]*ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RPA1.*
HRR, homologous recombination repair; NGS, next-generation sequencing.

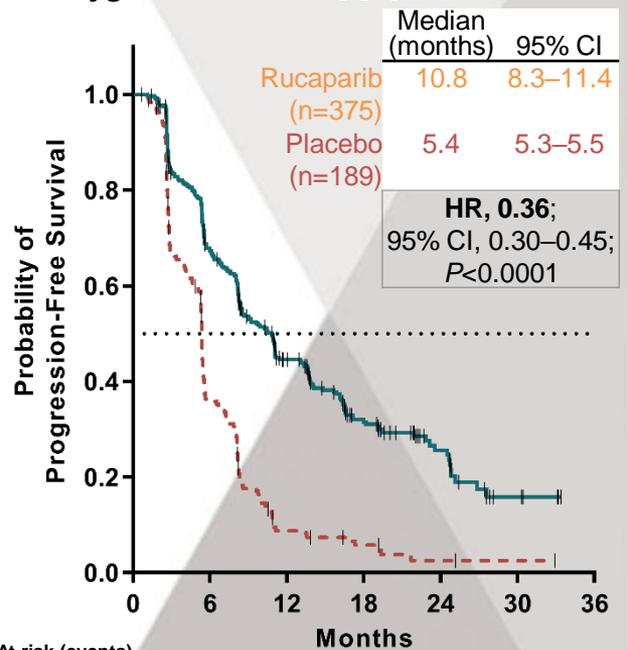
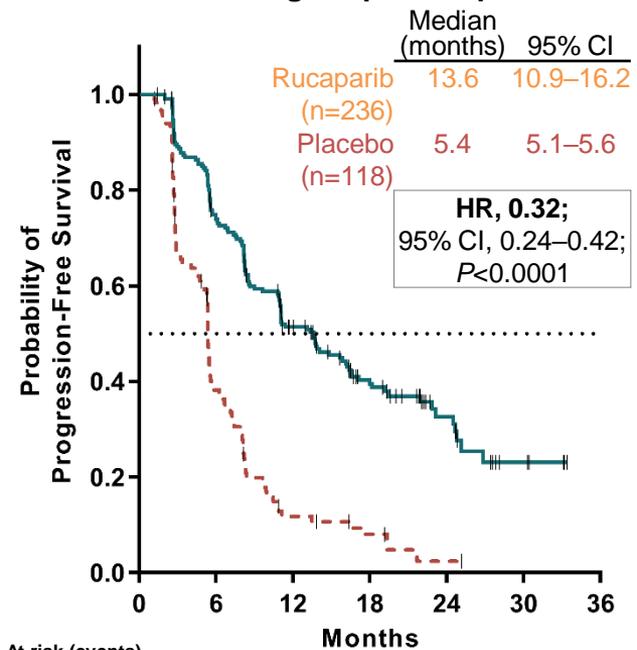
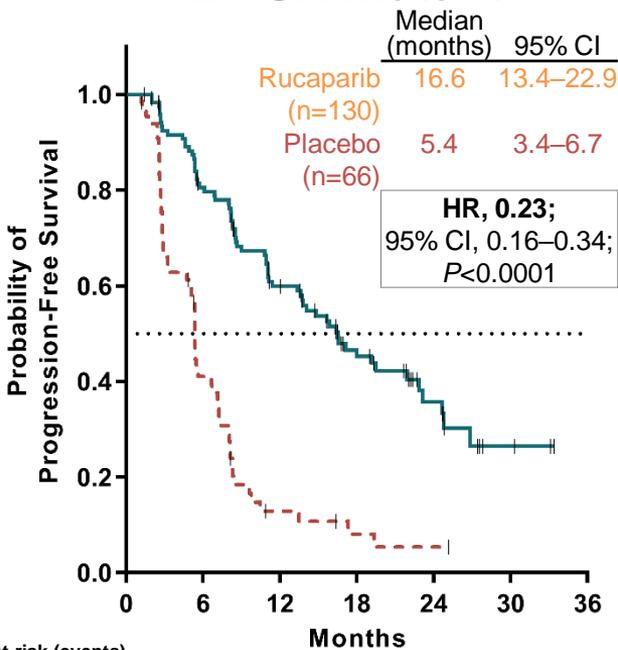
Ariel 3 SSP évaluée par l'investigateur

BRCA mutant

HRD : Mutation du gène *BRCA*

+ *BRCA* sauvage et perte importante d'hétérozygotie

ITT



At risk (events)

Months	0	6	12	18	24	30	36
Rucaparib	130 (0)	93 (23)	63 (46)	35 (58)	15 (64)	3 (67)	0 (67)
Placebo	66 (0)	24 (37)	6 (53)	3 (55)	1 (56)	0 (56)	

Rucaparib, 48% censored Placebo, 15% censored

At risk (events)

Months	0	6	12	18	24	30	36
Rucaparib	236 (0)	161 (55)	96 (104)	54 (122)	21 (129)	5 (134)	0 (134)
Placebo	118 (0)	40 (68)	11 (95)	6 (98)	1 (101)	0 (101)	

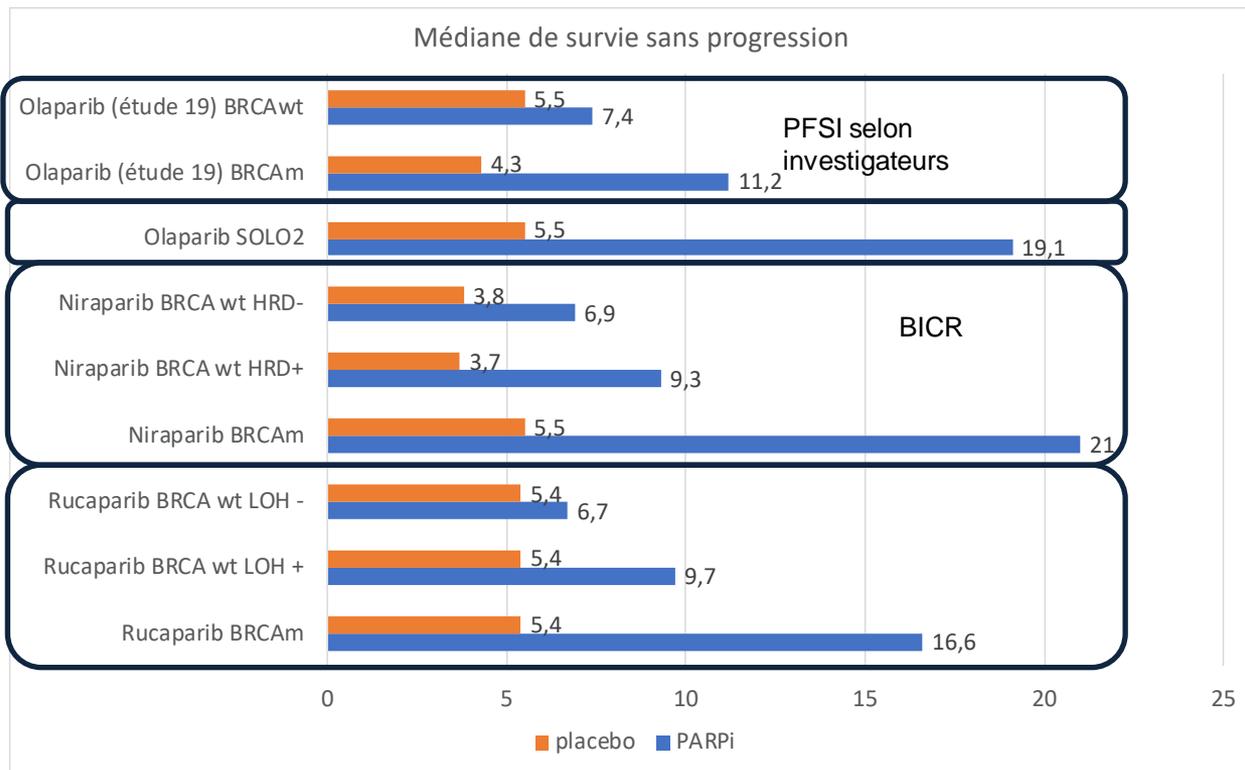
Rucaparib, 43% censored Placebo, 14% censored

At risk (events)

Months	0	6	12	18	24	30	36
Rucaparib	375 (0)	228 (111)	128 (186)	65 (217)	26 (226)	5 (234)	0 (234)
Placebo	189 (0)	63 (114)	13 (160)	7 (164)	2 (167)	1 (167)	0 (167)

Rucaparib, 38% censored Placebo, 12% censored

Essais de maintenance par inhibiteurs de Parp après réponse au platine en récurrence platine sensible



- Plus grande activité des anti-Parp en cas de mutation de BRCA
- mBRCA^t et mBRCA^g : équivalence d'efficacité des anti- PARP
 - Study 19, NOVA, ARIEL3, SOLO2
- Tests fonctionnels peu discriminants

PARPinh Tolérance

	Olaparib (n= 199)	Niraparib (n= 367)	Rucaparib (n= 204)
Réduction dose pour EIs (%)	25	66.5	39
Stop TT lié à un EI (%)	10.8	14.7	9
Toxicité hématologique (Gr 3/4)			
- Anémie	19.5	25	22
- Neutropénie	5.1	20	7
- Thrombocytopénie	0.5	34	2
Hypertension	NR	8	NR
ASAT/ALAT	4	NR	13
Nausées	2.6	3	4
Fatigue	4.1	8	9

Remboursements actuels en France

Présence d'une mutation BRCA 1/2 germinale ou somatique

Absence de mutation BRCA ½ germinale ou somatique et non éligibilité au bevacizumab

Olaparib gélules (Lynparza®)

- 8 gélules à 50 mg matin et soir à distance des repas (800mg par jour)
- AMM et remboursement disponible en pharmacie de ville
- A débiter 6 à 8 semaines après la fin de la chimio
- Pour celles qui ont débuté avant 2019 (pas de switch)

Olaparib comprimés (Lynparza®)

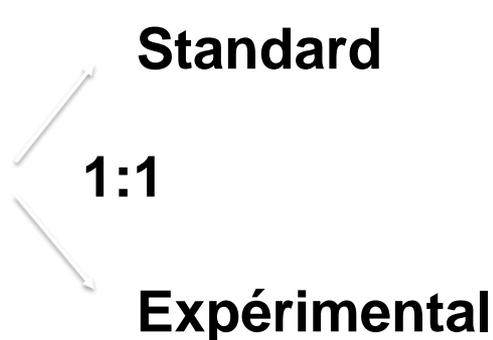
- 2 comprimés à 150 mg matin et soir pendant les repas
- AMM et remboursement et dispo en pharmacie de ville
- Pour celles débutant le traitement
- A débiter 6 à 8 semaines après la fin de la chimio

Niraparib (Zejula®)

- 300 mg par jour en 1 prise
- 200 mg si < 77 kgs ou thrombopénie
- AMM, et remboursement disponible en pharmacie de ville

Rechallenge par bevacizumab : étude MITO-16

R
A
N
D
O
M



Chimio à base de platine

Chimio à base de platine
plus Bevacizumab

Chimiothérapie à base de platine :

- Carboplatine + Paclitaxel +/- Bev 15mg/kg q 21
- Carboplatine + Gemcitabine +/- Bev 15mg/kg q 21
- Carboplatin + PLD q 28 +/- Bev 10mg/kg q 14

Stratification :

- centre
- rechute pendant ou après 1^{re} ligne
- Beva
- PS
- chemo backbone

Objectif

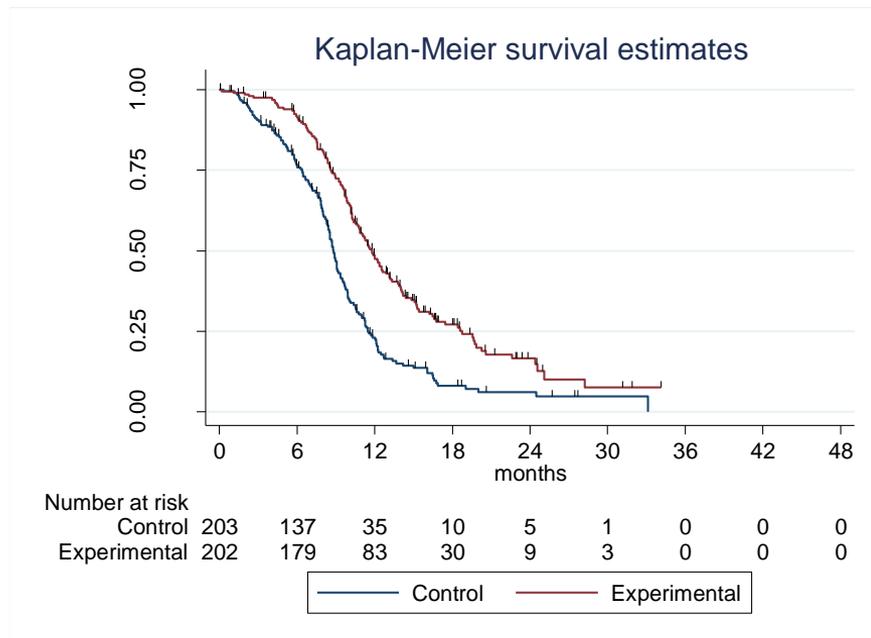
Principal :

PFS selon les investigateurs (RECIST)

Obj second. :

- OS
- Toxicité (CTCAE v4.03)
- ORR

MITO 16- Résultats : PFS selon les investigateurs



	Standard	Experimental	Log Rank P
# events	161	143	
Median PFS	8.8 mos	11.8 mos	<0.001
HR* (95%CI)	0.51 (0.41-0.65)		
*adjusted by: age, PS, centre size, bevacizumab at relapse, chemo backbone, residual disease at initial surgery			

Pignata S ASCO 2018.

Critères de choix du traitement médical

PATIENTE

Age, co-morbidités
Toxicités antérieures
Séquelles
Mutation BRCA germinale
Choix/ QDV

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Nombre de lignes antérieures
Anti-angiogénique ou non
Anti-parp ou non
Chirurgie initiale complète

Choix

Du traitement

MALADIE

Type histo et grade
Statut BRCA somatique
Délai de rechute
Symptômes (ascite)
Rechute opérable ou non

TRAITEMENTS ENVISAGES

Schémas
Profils de tolérance
Chirurgie ou non

1^{ère} rechute

BRCA m *

Niveau 1 grade B

OUI

Chirurgie à discuter si score AGO positif**

Prétraitement par inhibiteur de PARP

OUI

Combo platine gemcitabine + beva
(option hors AMM : avec paclitaxel ou caelyx + bev)

Niveau 1 grade A

NON

Combo avec platine paclitaxel, gemcitabine ou caelyx
Suivie d'olaparib après réponse au platine

Niveau 1 grade A

NON

Chirurgie à discuter si score AGO positif**

Prétraitement par bevacizumab

OUI

Combo avec platine paclitaxel, gemcitabine ou caelyx suivie d'inhibiteur de PARP après réponse au platine

Option: Combo platine gemcitabine + beva
(option hors AMM : avec paclitaxel ou caelyx + bev)

Niveau 1 grade A

NON

Combo platine gemcitabine + beva
(option hors AMM : avec paclitaxel ou caelyx + bev)

Niveau 1 grade A

* Si statut non connu, activer recherche rapide

**Problématique de l'évaluation de la chimiosensibilité en cas de chirurgie de la récidive

Les traitements médicamenteux en rechute platine sensible

- **Bevacizumab (AVASTIN®)**

- OCEANS avec carboplatine gemcitabine
- GOG 213 avec carboplatine paclitaxel
- ENGOT Ov18 AGO 2.21 avec carboplatine caelyx bev
- MITO 16 : rechallenge avec bevacizumab

- **Inhibiteurs de PARP: en rechute platine sensible**

- > **Olaparib (LYNPARZA®)**

- Study 19
- SOLO2 en maintenance après réponse au platine

- > **Niraparib (ZEJULA®)**

- NOVA en maintenance après réponse au platine

- > **Rucaparib (pas d'AMM)**

- ARIEL2 monothérapie
- ARIEL3 en maintenance après réponse au platine

2^{ème} rechute tardive

Prétraitement par inhibiteur de PARP

OUI

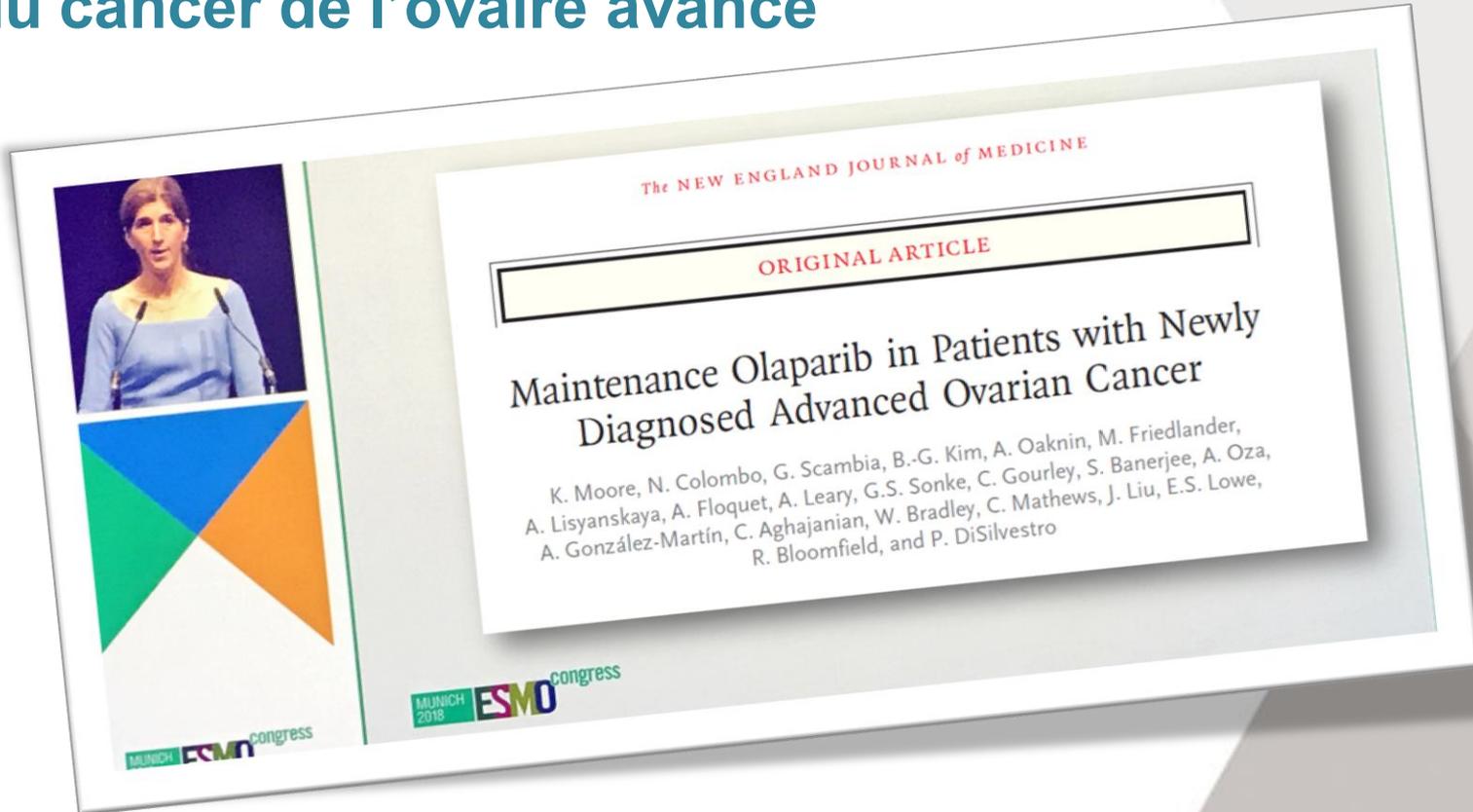
Combo avec platine ou
combo sans platine
(Trabectedine Caelyx)

Niveau 1 grade A

NON

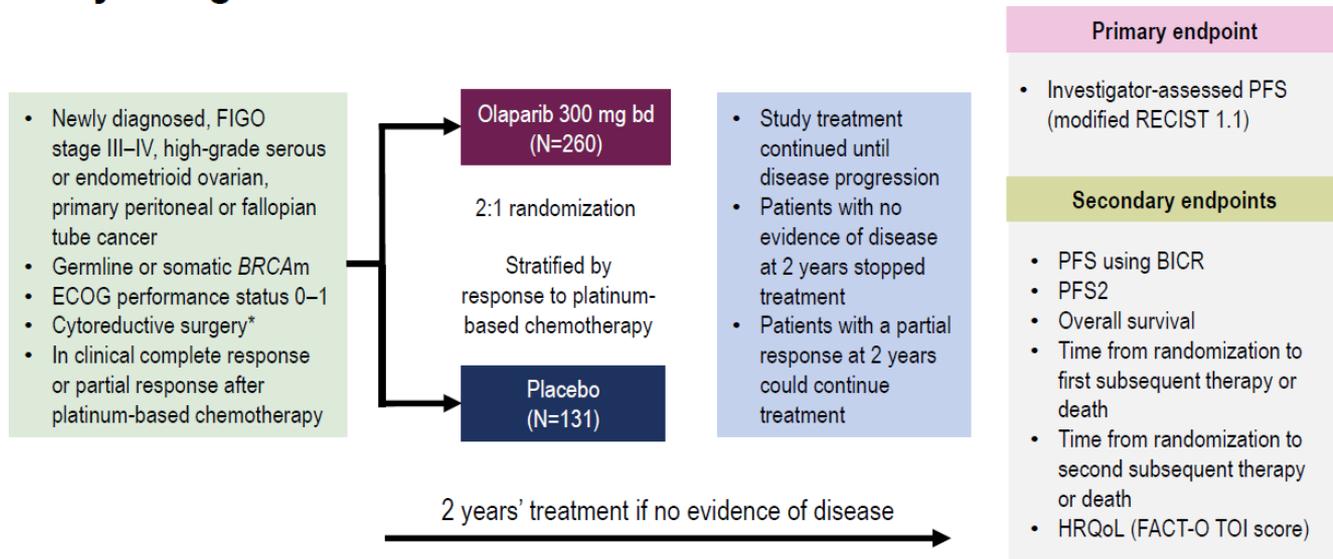
Combo avec platine paclitaxel,
gemcitabine ou caelyx suivie
d'inhibiteur de PARP après
réponse au platine

SOLO 1 : Olaparib en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire avancé



SOLO 1 : Design

Study design



*Upfront or interval attempt at optimal cytoreductive surgery for stage III disease and either biopsy and/or upfront or interval cytoreductive surgery for stage IV disease. BICR, blinded independent central review; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRQoL, health-related quality of life; PFS, progression-free survival; PFS2, time to second progression or death; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TOI, Trial Outcome Index

SOLO 1 : Caractéristiques des patientes

Patient characteristics

	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Primary tumour location, n (%)		
Ovary	220 (84.6)	113 (86.3)
Fallopian tubes	22 (8.5)	11 (8.4)
Primary peritoneal	15 (5.8)	7 (5.3)
Other	3 (1.2)	0
ECOG performance status, n (%)		
0	200 (76.9)	105 (80.2)
1	60 (23.1)	25 (19.1)
Missing	0	1 (0.8)
FIGO stage, n (%)		
III	220 (84.6)	105 (80.2)
IV	40 (15.4)	26 (19.8)
BRCA_m*, n (%)		
BRCA1	191 (73.5)	91 (69.5)
BRCA2	66 (25.4)	40 (30.5)
Both BRCA1 and BRCA2	3 (1.2)	0

*Central germline testing confirmed that 388/391 patients had a BRCA1/2 mutation, one patient had a BRCA variant of uncertain significance, and two patients were BRCA wild-type. Foundation Medicine testing confirmed that the two germline BRCA wild-type patients had somatic BRCA mutations

MUNICH 2018 ESMO congress

Patient characteristics

	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
History of cytoreductive surgery, n (%)		
Upfront surgery	161 (61.9)	85 (64.9)
Residual macroscopic disease	37 (23.0)	22 (25.9)
No residual macroscopic disease	123 (76.4)	62 (72.9)
Unknown	1 (0.6)	1 (1.2)
Interval cytoreductive surgery	94 (36.2)	43 (32.8)
Residual macroscopic disease	18 (19.1)	7 (16.3)
No residual macroscopic disease	76 (80.9)	36 (83.7)
No surgery	4 (1.5)	3 (2.3)
Stratification factors		
Response after surgery/platinum-based chemotherapy, n (%)		
Clinical complete response	213 (81.9)	107 (81.7)
Partial response	47 (18.1)	24 (18.3)

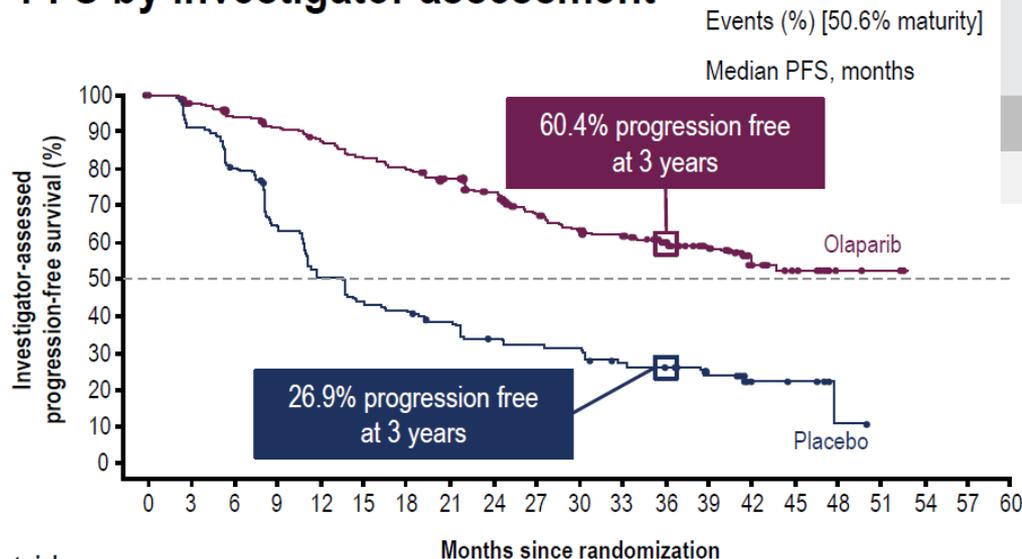
MUNICH 2018 ESMO congress

Discontinued treatment before 2 years	111 (42.7)	92 (70.8)
Completed treatment at 2 years per protocol	123 (47.3)	35 (26.9)
Continued treatment beyond 2 years	26 (10.0)	3 (2.3)
Still receiving treatment at data cut-off	13 (5.0)	1 (0.8)

SOLO 1 : Résultats

Suivi médian : 41 mois

PFS by investigator assessment



Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
102 (39.2)	96 (73.3)
NR	13.8
HR 0.30	
95% CI 0.23, 0.41; P<0.0001	

No. at risk	Months since randomization																				
Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

≠ de SSP de 3 ans !!!

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : place des inhibiteurs de PARP 1^{ère} ligne

ATU cohorte

Pour les patientes mutées BRCA, constitutionnel (germinal) ou tumoral (somatique), un traitement de maintenance par OLAPARIB sera proposé :

- si carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV ;
- après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie **niveau 1, grade A** taxol **SANS bévacizumab** ;
- en réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie ;
- pour une durée maximale de 2 ans en cas de réponse complète.

La même recommandation s'applique pour toutes les tumeurs ovariennes malignes mutées BRCA.

Avis d'expert

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : place des inhibiteurs de PARP

Accord d'expert

Pour les patientes qui présentent un carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV, le statut BRCA* doit être connu au primodiagnostic, dans un délai de 6 à 8 semaines en cas de chirurgie première, et de 4 mois si chirurgie d'intervalle.

*** Le statut BRCA peut être obtenu par recherche tumorale ou constitutionnelle ; toute recherche constitutionnelle négative impose une recherche tumorale. Pour les patientes qui ont une recherche constitutionnelle première, la recherche tumorale doit être demandée en parallèle.**

La patiente doit être informée de la recherche d'une mutation de BRCA et de ses implications ; cette information doit être notée dans le dossier.



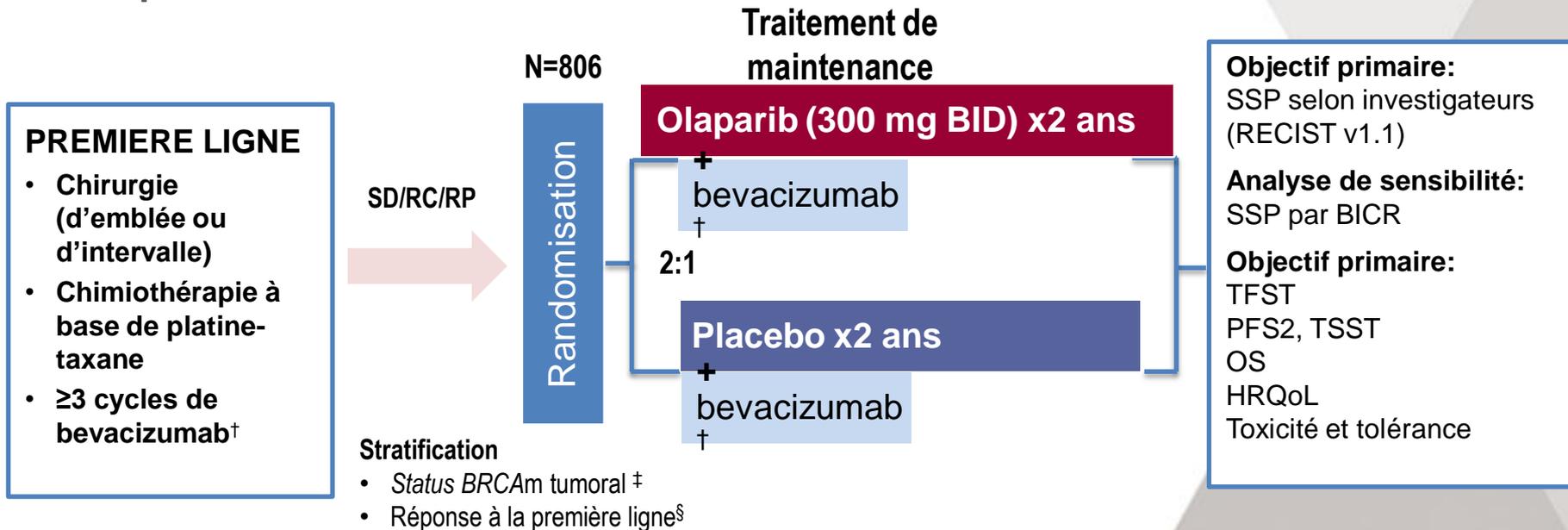
Cancer de l'ovaire : la révolution des inhibiteurs de PARP

- **3 abstracts en session présidentielle + 3 NEJM**
- **3 PARPi différents 3 études différentes en 1^{ère} ligne K Ov Avancé HG**
 - PRIMA : **niraparib** en maintenance après réponse; K avancés de mauvais Pic
 - PAOLA: **olaparib + bevacizumab** en maintenance; K avancés
 - VELIA : **veliparib** en association à la chimio et en maintenance; K avancés
- **En première ligne de traitement quelque soit le statut BRCA**
 - Stratification selon statut BRCA (PAOLA, VELIA), ou HRD (PRIMA)
 - HRD statut tumoral Myriad genetics myChoice[®] : Paola, Prima, Velia
 - tBRCA1 et 2 + 3 biomarqueurs associés au déficit de recombinaison homologue (HRD): LOH (loss of heterozygosity), LST (large-scale state transitions), et TAI (telomeric allelic imbalance)
 - Rando 2:1: Paola, Prima; 1:1:1 Velia (3 bras)
 - Durée de traitement: PAOLA et VELIA: 2 ans, PRIMA: 3 ans



PAOLA-1 Isabelle Ray-Coquard et al. ESMO 2019

- Carcinomes de haut grade séreux/endométrioides de l'ovaire du péritoine ou des trompe FIGO stade III-IV *





PAOLA-1 Caractéristiques des patientes

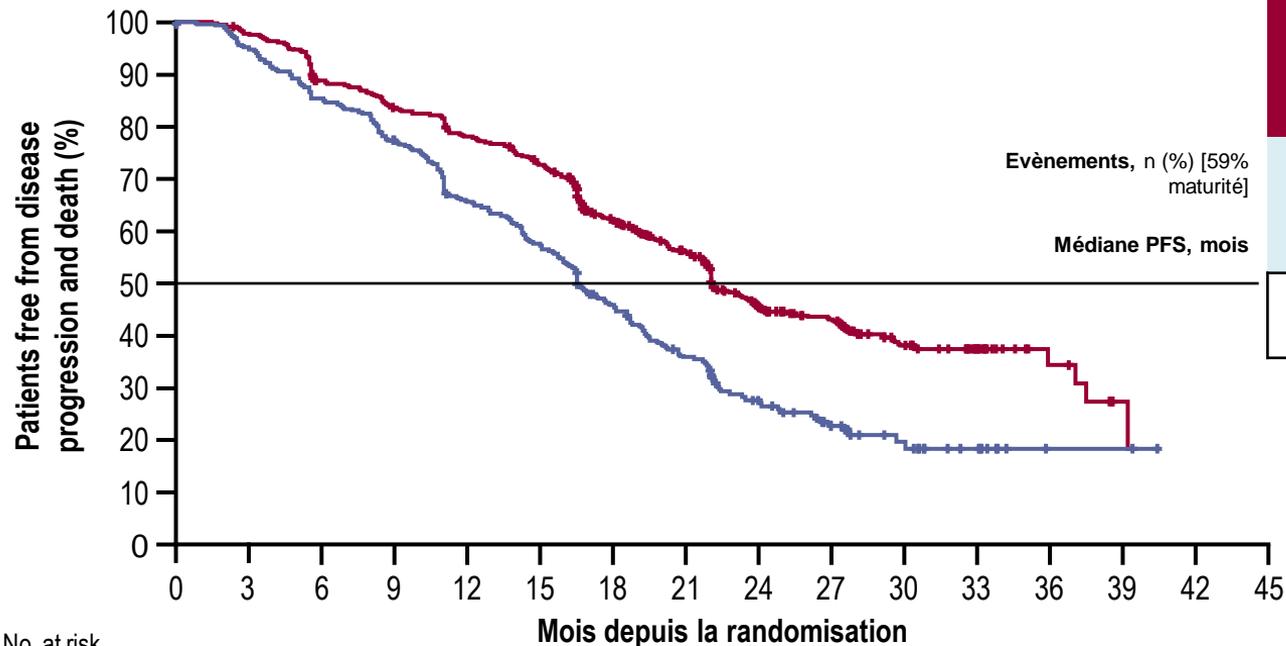
• Caractéristiques importantes

- mtBRCA : 30%
- FIGO Stade III : 70%, stade IV 30%
- Durée médiane de traitement :
olaparib 17.3 mo (0.03–33.0);
placebo 15.6 mo (0.07–26.2)

		Olaparib + bevacizumab (N=537)	Placebo + bevacizumab (N=269)
Chirurgie, n (%)	Chirurgie d'emblée	271 (50)	138 (51)
	• Résidu macroscopique	111 (41)	53 (38)
	• Pas de résidu	160 (59)	85 (62)
	Chirurgie de réduction d'intervalle	228 (42)	110 (41)
	• Résidu macroscopique	65 (29)	35 (32)
	• Pas de résidu	163 (71)	75 (68)
	Pas de chirurgie	38 (7)	21 (8)
Réponse après la chirurgie/chimio à base de platine, n (%)	Pas de maladie évolutive	290 (54)	141 (52)
	RC	106 (20)	53 (20)
	RP	141 (26)	75 (28)



SSP selon investigateurs: ITT population



No. at risk

Olaparib	537	513	461	433	403	374	279	240	141	112	55	37	12	3	0
Placebo	269	252	226	205	172	151	109	83	50	35	15	9	1	1	0

ITT, intent-to-treat population

Olaparib +
bevacizumab
(N=537)

Placebo +
bevacizumab
(N=269)

280 (52)

194 (72)

22.1

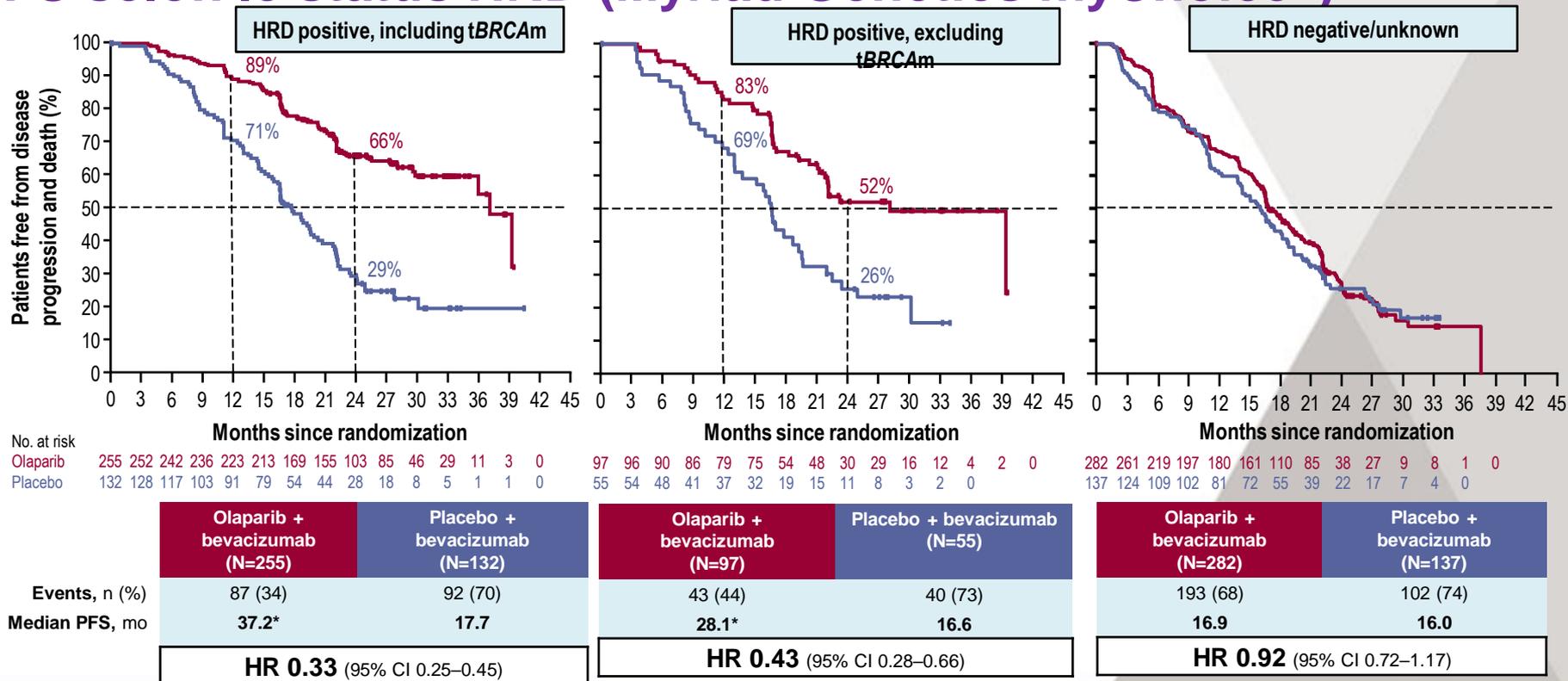
16.6

HR 0.59 (95% CI 0.49–0.72; $P < 0.0001$)

Temps médian entre le 1er cycle
de chimiothérapie et la
randomisation = 7 mois



PFS selon le status HRD (Myriad Genetics myChoice®)



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 . *This median is unstable due to a lack of events – less than 50% maturity



PRIMA : caractéristiques des patientes et inclusion

- Population: carcinomes ovariens de haut grade avancés après réponse à une chimiothérapie à base de platine
 - Haut grade séreux/endométrioides
 - Stades III:
 - Chirurgie initiale avec maladie résiduelle
 - Après chirurgie d'intervalle
 - Inopérables
 - Stades IV
 - Chirurgie initiale quelque soit la maladie résiduelle
 - Après chirurgie d'intervalle
 - Inopérables
- Niraparib 300 mg ou placebo pendant 3 ans
 - 200 mg si < 77 kgs et/ou plaquettes < 150 000
- Objectif principal : survie sans progression par revue centralisée

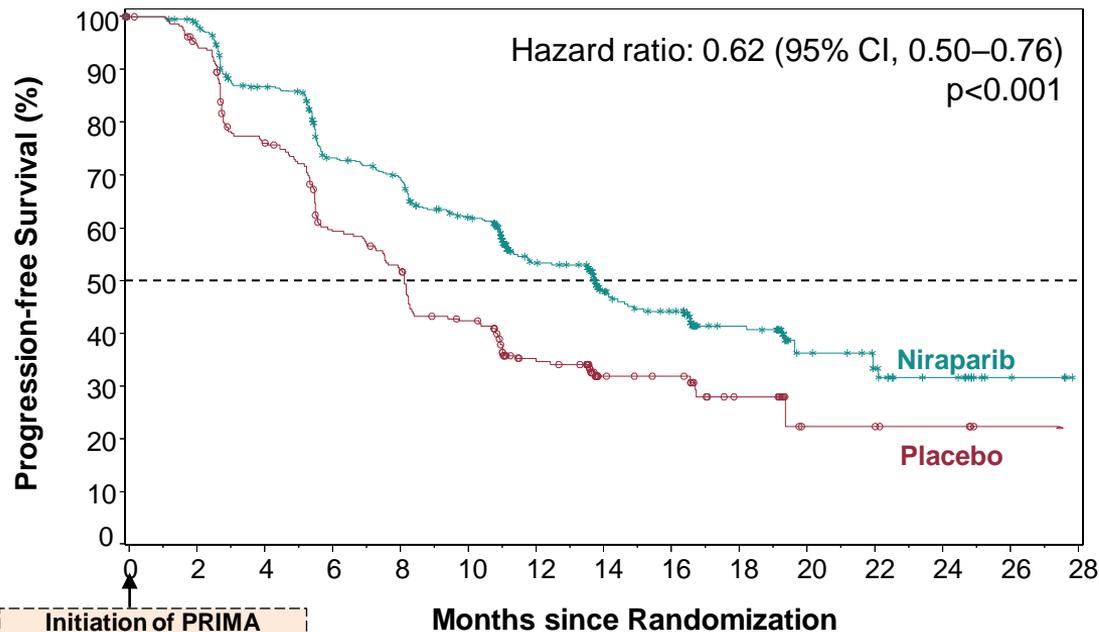
Testing for Homologous Recombination Deficiency (HRd) and Proficiency (HRp)

- Next generation sequencing of DNA from tumor tissue (Myriad Genetics myChoice® Test)
- Provides a score based on algorithmic measurement of 3 tumor factors:
 - Loss of heterozygosity (LOH)
 - Telomeric allelic imbalance (TAI)
 - Large-scale state transitions (LST)
- Homologous recombination status is determined by the following:
 - HR-deficient tumors: Tissue test score ≥ 42 OR a *BRCA* mutation
 - HR-proficient tumors: Tissue test score < 42
 - HR-not-determined

- 30% BRCAm
- 35% st IV
- 51% HRD
- 31% RP



PRIMA : résultats SSP selon BICR



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

38% de réduction du risque de progression ou décès avec le niraparib

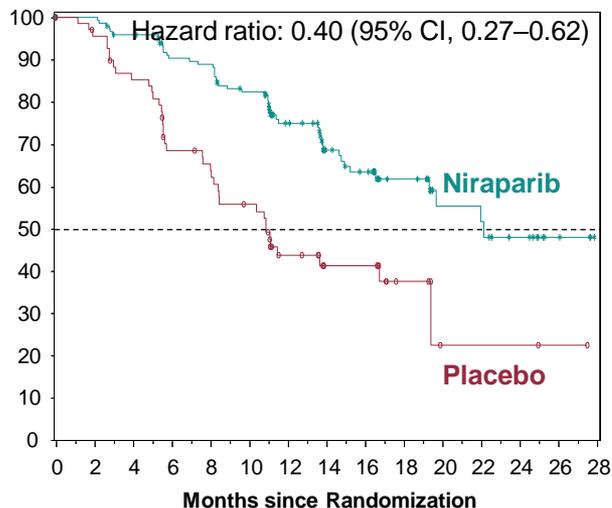
	Niraparib (n=487)	Placebo (n=246)
Median PFS		
months (95% CI)	13.8 (11.5–14.9)	8.2 (7.3–8.5)
Patients without PD or death (%)		
6 months	73%	60%
12 months	53%	35%
18 months	42%	28%

1L, first-line; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival.
 Discordance in PFS event between investigator assessment vs BICR ≈12%.

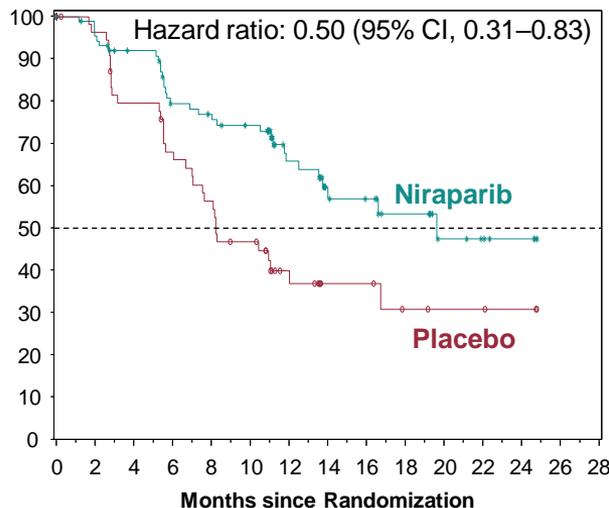


PRIMA : SSP en fonction des sous-groupes HR Déficit en Recombinaison Homologue (HRd)

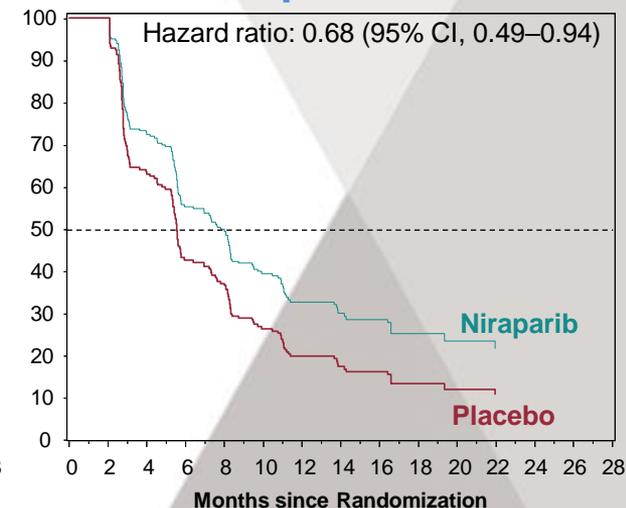
HRd/*BRCAMut*



HRd/*BRCAWt*



HR-proficient



- Niraparib procure un bénéfice identique dans les sous-groupes HR-déficient (*BRCAMut* et *BRCAWt*)
- Niraparib procure un bénéfice significatif dans le sous-groupe HR-proficient avec une réduction de 32% du risque de progression ou de décès

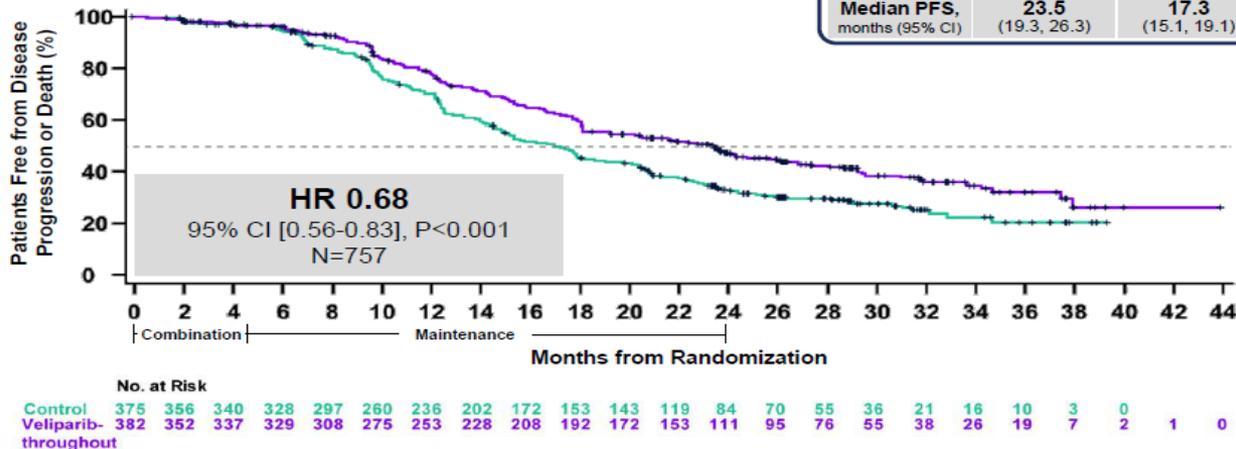


Résultats population globale en ITT; SSP et taux de réponse

PFS by Investigator Assessment ITT Population

BRCAm HRD **Non-HRD**

ITT	Veliparib-throughout	Control
Events (%)	191/382 (50.0)	237/375 (63.2)
Median PFS, months (95% CI)	23.5 (19.3, 26.3)	17.3 (15.1, 19.1)



N = 290 (25% of ITT Patients)

ORR (CR+PR), n / N %, [95% CI]		
Veliparib-throughout	Veliparib-combo-only	Control
82/98	78/99	69/93
84% [75, 90]	79% [69, 86]	74% [64, 83]

Taux de réponse de l'association

Bonne tolérance hématologique en monothérapie, respect dose intensité de la chimiothérapie en association



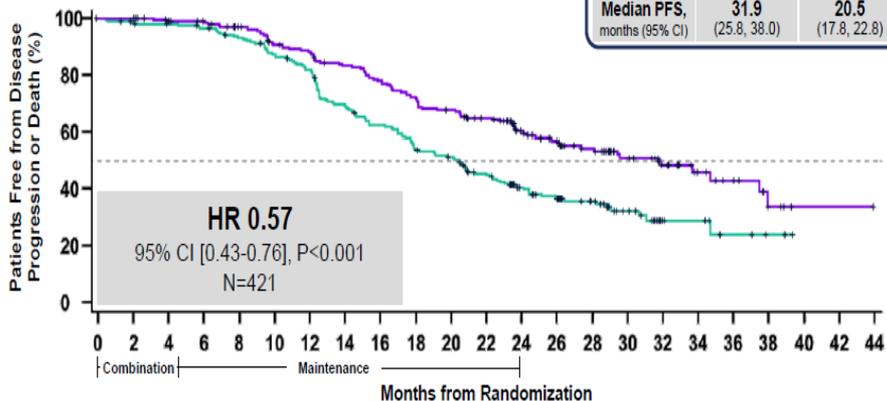
Résultats selon status HR

PFS by Investigator Assessment

HRD Population

BRCAm HRD Non-HRD

HRD	Veliparib-throughout	Control
Events (%)	87/214 (40.7)	124/207 (59.9)
Median PFS, months (95% CI)	31.9 (25.8, 38.0)	20.5 (17.8, 22.8)



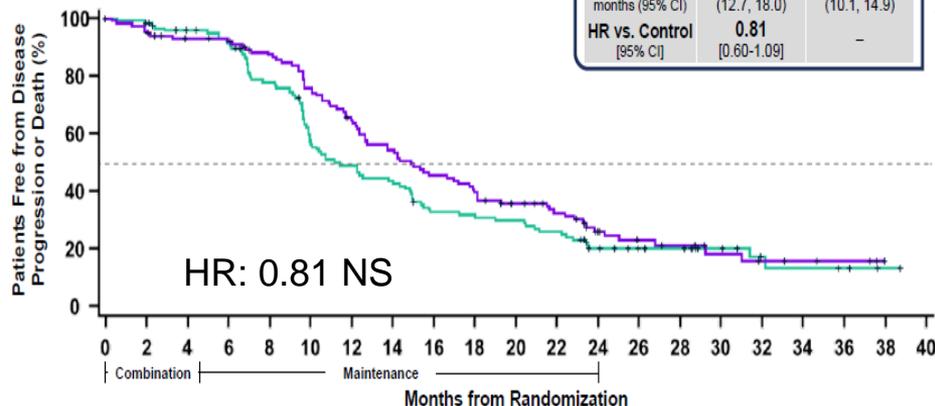
No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44
Control	207	199	196	191	183	170	158	134	119	104	97	79	55	47	34	22	11	9	4	2	0		
Veliparib-throughout	214	203	195	191	182	167	161	150	140	130	121	109	82	72	58	44	30	19	14	5	1	1	0

PFS: Non-HRD Population

BRCAm HRD **Non-HRD**

Non-HRD*	Veliparib-throughout	Control
Median PFS, months (95% CI)	15.0 (12.7, 18.0)	11.5 (10.1, 14.9)
HR vs. Control [95% CI]	0.81 [0.60-1.09]	-

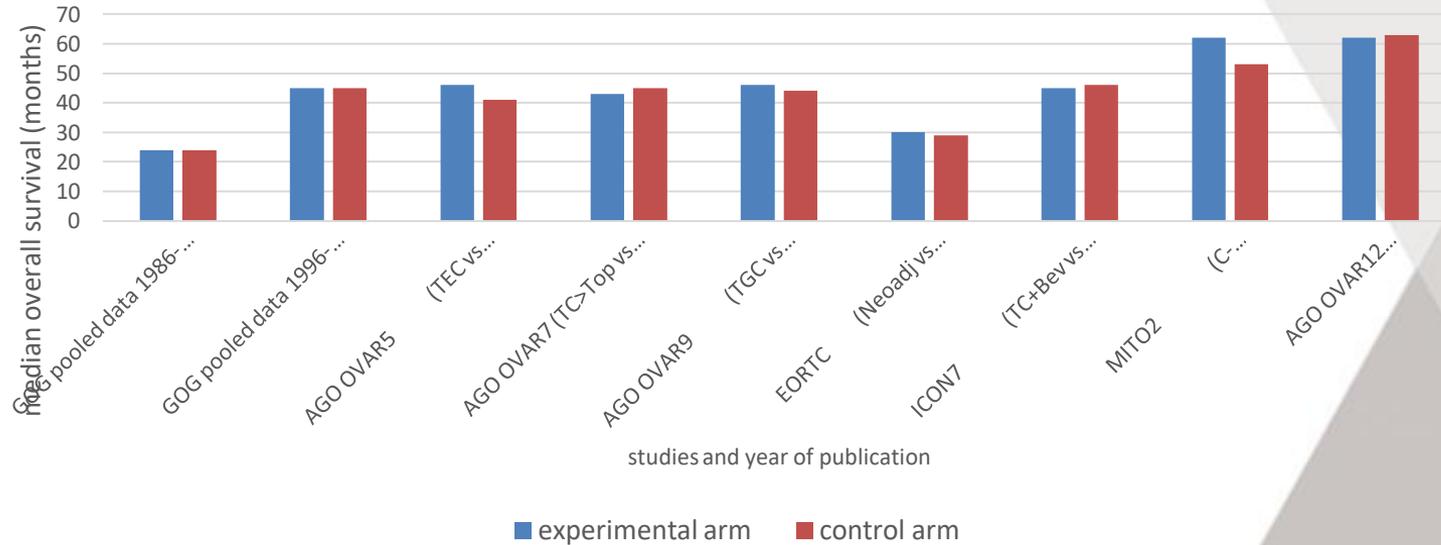


No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Control	124	118	111	105	87	66	55	49	36	35	33	29	19	16	14	9	6	4	3	1	0
Veliparib-throughout	125	110	103	102	94	81	68	57	48	43	35	29	18	13	11	7	5	4	3	1	0

Traitement médical de première ligne

Overall survival in randomized phase-III trial in 1st-line therapy
EOC



PARP I
↓

Amélioration de la survie globale au cours du temps

Conclusions

- **Évolutions dans la prise en charge chirurgicale**
 - > Au diagnostic
 - Chirurgie R0
 - Pas de curage ganglionnaire systématique pour les formes avancées si N- radiologique et clinique
 - Intérêt de la stadification N pour les petits stades : si intervient dans la prise en charge : chimio, Parpi...
 - > À la rechute tardive
 - Si chirurgie initiale R0
 - Si chirurgie R0 envisageable, absence d'ascite et PS0-1
 - À discuter en RCP spécialisée

Conclusions

- **Évolution dans la prise en charge médicale : arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique majeure : les PARPi**
 - En rechute platine sensible après réponse au platine, quel que soit le statut BRCA, mais majeur pour les BRCAm
 - En rechute R pour les mBRCA (pas d'AMM)
 - Au diagnostic, en maintenance après chimiothérapie+++
 - Pour BRCA m (25 %) aujourd'hui : ATU cohorte 300 mg x 2
 - Pour l'ensemble de la population ou HRD+ demain ? Résultats PAOLA et PRIMA ESMO 2019

Futur

- **Poursuite de la recherche**

- Place de la CHIP ? Au diagnostic à confirmer, en rechute (CHIPOR)
- Place de l'immunothérapie (ATALANTE, essais première ligne)
- Place des combinaisons
- Rechallenge par PARPi
- Prolongation des traitements par bev