



**Améliorer les résultats du cancer de
la prostate : quel rôle a joué la
polythérapie des inhibiteurs de PARP ?**
Transcription touchTALKS

L'EXPERT



DR NEAL SHORE

*Carolina Urologic Research Center,
Caroline du Sud, États-Unis*

*Cette activité a été financée par une subvention
médicale indépendante de Pfizer.*

*Cette activité est proposée par touchIME en
association avec USF Health.*

Date de première publication : mars 2021.

INTRODUCTION

Dans cette activité, le Dr Shore expliquera la raison d'être de l'utilisation des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, de l'utilisation des inhibiteurs de PARP dans la pratique clinique, et de la façon dont les inhibiteurs de PARP associés à une thérapie de suppression androgénique sont évalués.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir visualisé cette activité touchTALKS, vous pourrez :

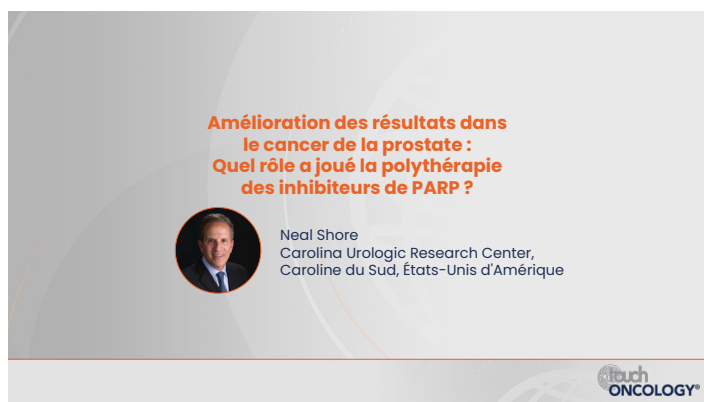
- Débattre de l'utilisation de la thérapie ciblée à base d'inhibiteur de PARP dans la prise en charge du cancer de la prostate
- Évaluer comment sélectionner/identifier les patients pour un éventuel traitement ciblé par combinaison d'inhibiteurs de PARP et de récepteurs androgéniques dans le cancer de la prostate
- Examiner les études cliniques explorant la thérapie ciblée par combinaison d'inhibiteurs de PARP et de récepteurs androgéniques dans le cancer de la prostate

SUJETS ABORDÉS

- Les inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate : une plongée en profondeur dans les données factuelles
- Stratégies cliniques chez une sélection de patients pour un traitement par inhibiteurs de PARP
- Combinaisons d'inhibiteurs de PARP nouvelles et émergentes pour le cancer de la prostate

Les inhibiteurs de PARP dans la cancer de la prostate : une plongée en profondeur dans les données factuelles

Bonjour, je suis Neal Shore. Je suis directeur médical du Carolina Urologic Research Center et urologue. Je suis très flatté et ravi de m'adresser à vous aujourd'hui dans le cadre de notre programme intitulé « Améliorer les résultats du cancer de la prostate : quel est le rôle de la thérapie combinant les inhibiteurs de PARP ? » L'année 2020 a été vraiment excellente du point de vue de la quantité de données divulguées sur les inhibiteurs PARP. Nous allons les revoir ensemble, ainsi que l'importance d'effectuer des tests et la façon dont les inhibiteurs de PARP fonctionnent.

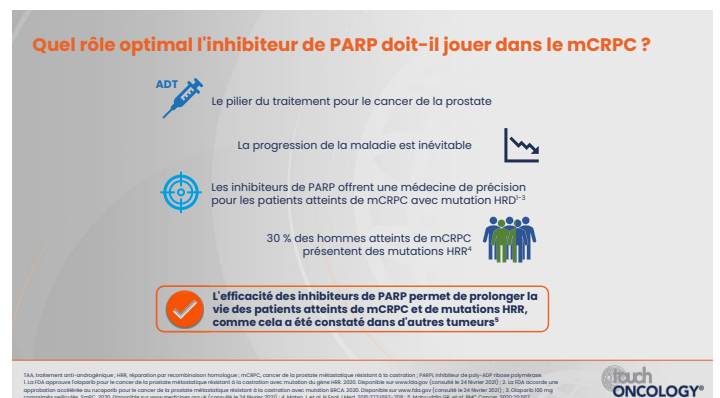


Observons à présent les données factuelles dont nous disposons sur les inhibiteurs de PARP. Nous avons effectué de tels progrès au cours des dix dernières années dans le traitement du mCRPC et nous sommes maintenant dans une autre décennie de recherche sur les inhibiteurs de PARP. Les inhibiteurs de PARP vont vraiment nous donner l'opportunité de nous pencher sur le profilage et les tests génomiques et également de penser aux études dans lesquelles vous souhaiteriez inclure vos patients.



Quel rôle optimal l'inhibiteur de PARP doit-il jouer dans le mCRPC ? Eh bien, nous disposons de tous ces agents de prolongation de vie et certains pays ont la chance de disposer de huit ou neuf d'entre eux. Mais, en fin de compte, l'inhibition de la testostérone reste la pierre angulaire du traitement. Nous constatons des aberrations mutagènes et des progressions de la maladie et le mCRPC est toujours en catégorie mortelle. Que pouvons-nous faire pour améliorer et optimiser la survie, la qualité de vie des patients, et éviter les complications thérapeutiques ? Bien, les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation de l'ADN, ce qui cause la mort des cellules cancéreuses. Cela entraîne un effet dit « apoptotique », que nous verrons ensemble. Ils ont obtenu l'approbation de la FDA. Deux inhibiteurs de PARP ont été approuvés suite à des essais cliniques, ce que nous allons voir. Ils s'adressent de manière sélective, j'ai bien dit, sélective, à certains patients, mais pas à tous, donc il faut faire les bons tests - nous verrons également cela plus en détails - et démontrer les défauts de réparation des recombinaisons homologues, qui sont parfois connus comme étant des réparations des mutations dans les gènes impliqués dans les dommages de l'ADN. Et cela a marqué le début de l'ère de la médecine de précision. D'une thérapie de précision, plus personnalisée ou sur mesure, mais non pas celle d'une thérapie à taille unique. Je pense que c'est un concept important.

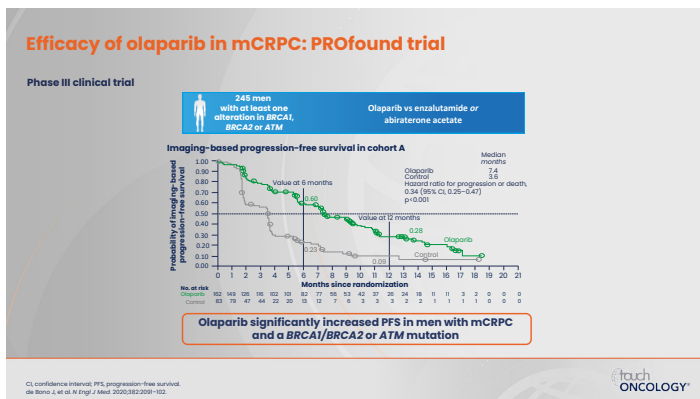
Jusqu'à 30 % des hommes atteints de mCRPC présentent des mutations et des gènes recombinaison homologues, et chez environ 30 % de nos patients atteints de mCRPC, environ 10 % d'entre eux sont atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Les inhibiteurs de PARP ont montré une efficacité sur la prolongation de la vie des patients présentant des tumeurs solides avec des mutations du gène HRR dans le cancer du sein, des ovaires et du pancréas. Et nous avons désormais la possibilité de les utiliser chez nos patients atteints de mCRPC.



Quel est le rôle de la PARP ? Voyons le rôle de la poly (ADP-ribose) polymérase, mais il est plus simple de dire la « PARP ». Ici, nous voyons la rupture d'un brin d'ADN monocaténaire réparé par l'action de

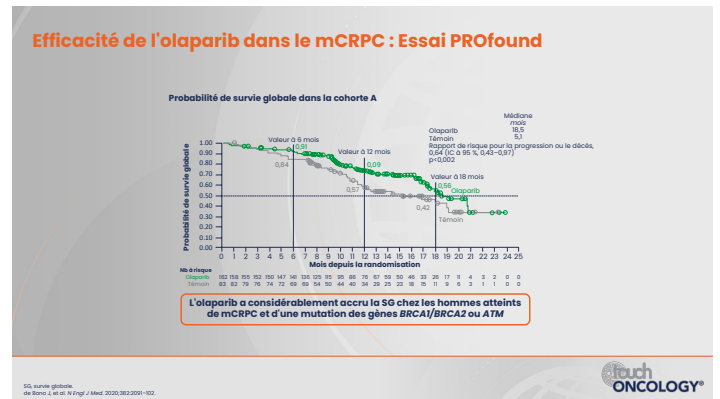
La première grande étude de phase III ayant été complétée est l'étude PROfound qui a inclus 250 hommes dans le monde. Dans la cohorte A, trois mutations particulières des gènes impliqués dans la voie de réparation par recombinaison homologue (HRR) ont été observées : les gènes BRCA1/2 et ATM. 12 autres altérations des gènes HRR ont été incluses à la cohorte B. Les patients inclus étaient atteints de mCRPC ayant progressé vers une hormonothérapie de nouvelle génération (HNG) : abiratérone ou enzalutamide. Les participants ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'olaparib, à une dose de 300 mg 2x/j, comparé à une hormonothérapie de nouvelle génération qu'ils n'avaient pas encore reçue, donc en passant soit de l'abiratérone à l'enzalutamide ou de l'enzalutamide à l'abiratérone.

Ici, nous observons dans la cohorte A un résultat assez spectaculaire, le taux de SSPr ayant plus que doublé, avec un rapport de risque de 0,34. Cela a permis d'atteindre le critère principal et de publier un premier ouvrage sur les résultats de l'étude PROfound dans le New England Journal.

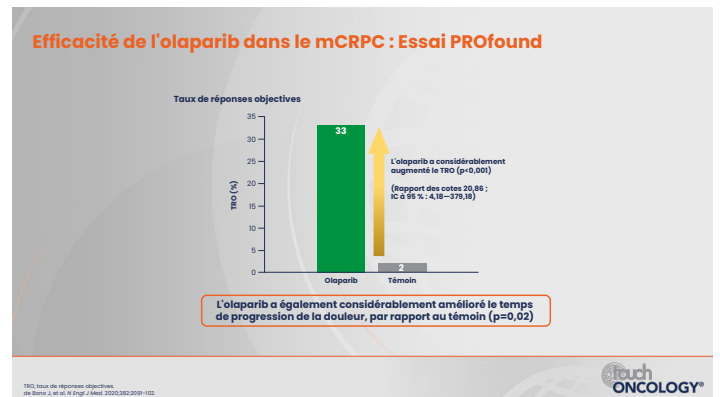


Ensuite, si l'on observe les patients du point de vue de la survie générale comme critère d'évaluation secondaire, dans la cohorte A incluant les hommes porteurs d'une mutation BRCA1/2 ATM, une amélioration de leur bénéfice en terme de survie a été clairement démontrée. Là encore, parmi ces patients, deux-tiers avaient également reçu un traitement par taxane tout en ayant progressé vers une hormonothérapie de nouvelle génération comme l'abiratérone ou l'enzalutamide. Comme nous l'observons dans ce profil particulier de gènes impliqués dans la voie HRR, il a été possible d'améliorer la survie à plus de trois mois en moyenne, ce qui est très impressionnant ; avec un rapport de risque de 0,64. Mais cela concerne

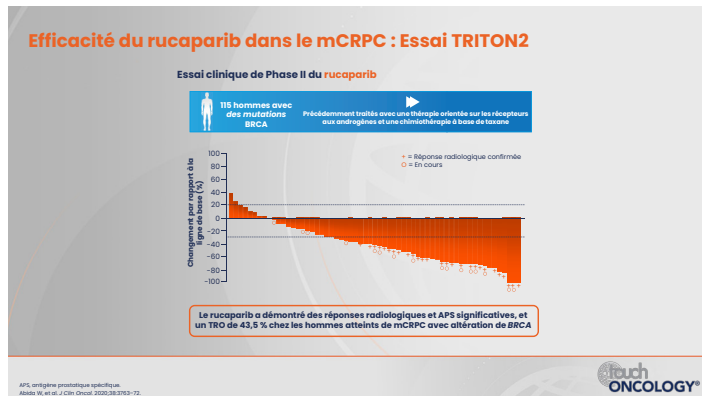
seulement des patients sélectionnés. Quelle est l'importance d'effectuer des analyses ? Nous verrons tout ceci plus en détails dans le prochain segment.



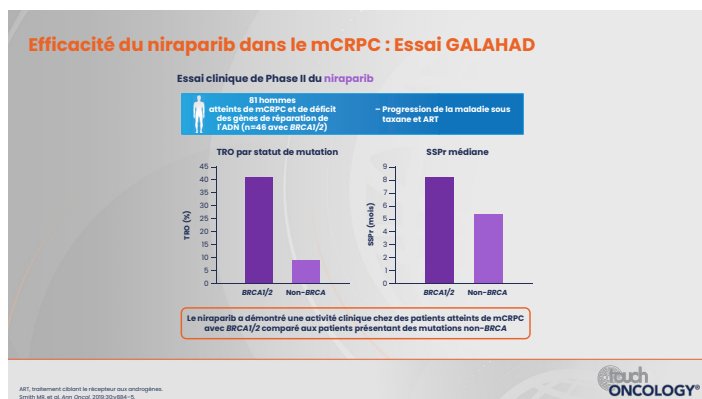
Dans un autre critère d'évaluation secondaire important, on observe un taux de réponse objective de 33 % dans la cohorte A de l'étude PROfound comparé à 2 % dans le bras où le traitement est laissé au choix de l'investigateur. Et cela a été effectué par examen radiologique central indépendant en aveugle. Dans l'étude PROfound, il est également important de reconnaître qu'environ deux-tiers des patients dans le bras du choix de l'investigateur ont ensuite progressé vers un traitement avec l'olaparib, ce qui certainement changé un peu le bénéfice de survie global, qui a cependant été atteint.



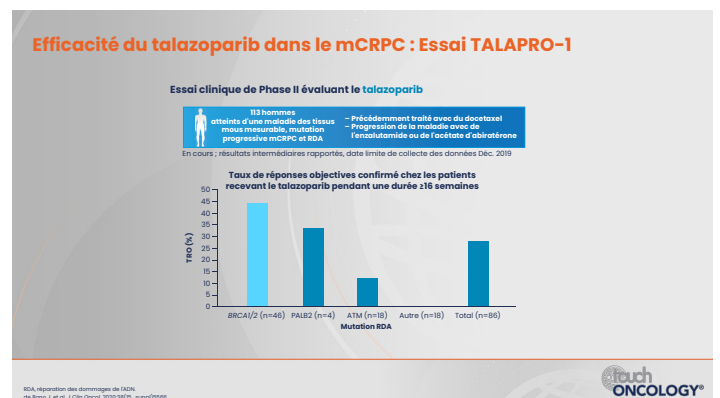
Voici une belle étude ouverte de phase II, à bras unique évaluant l'efficacité du rucaparib à une dose de 600 mg 2x/j. Elle montre un taux de réponse objective APS et radiographique de 43,5 % chez des patients présentant une mutation des gènes BRCA1/2.



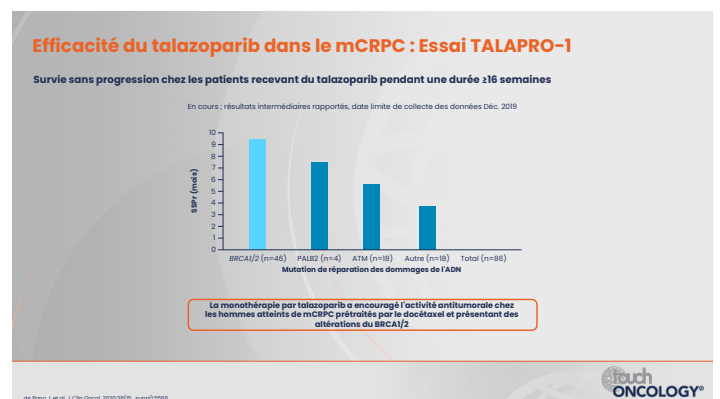
Voici également le niraparib. Le niraparib, une autre étude de phase II incluant un peu plus de 80 patients, présentant encore une altération des gènes de réparation de l'ADN. On peut observer une différence sur le côté gauche, dans le taux de réponse objectif comparé à la survie sans progression radiographique, encore clairement chez les patients ayant été sélectionnés pour bénéficier de l'ajout d'un inhibiteur de PARP. Ces patients étaient également passés à une hormonothérapie de nouvelle génération ainsi qu'à un traitement par taxane.



Observons à présent le talazoparib, un quatrième inhibiteur de PARP très important qui vient d'entrer dans le paysage des essais cliniques. Une étude de phase II portant sur 113 hommes, ayant une maladie mesurable, atteints de mCRPC progressif montrant une mutation des gènes de réparation de l'ADN, étant précédemment passé à un traitement par taxane et à une hormonothérapie de nouvelle génération. Si l'on observe les segments BRCA1 et 2 puis PALB2, qui représentent également un taux important de mutations HRR, bien qu'ils soient moins nombreux, ils étaient quatre dans cette étude en particulier, et aussi le segment ATM, on voit que le taux de réponse objectif (ORR) chez les patients traités était de quatre mois ou plus.



Le taux de survie sans progression a également été actualisé. Nous bénéficions maintenant de preuves additionnelles. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'ASCO GU 2021. Nous voyons aussi dans ce graphique que le bénéfice SSPr chez le même groupe de patients traités seulement en monothérapie par talazoparib, ce résultat est donc très bon.



Donc, les inhibiteurs de PARP ont été approuvés dans le traitement du mCRPC en Europe et aux États-Unis. Les approbations de l'olaparib ont été obtenues suite à l'étude PROfound de phase III et à la publication de deux ouvrages dans le New England Journal ; le rucaparib, publié dans le JCO, approbation de la FDA pour le mCRPC ; le niraparib a obtenu la désignation de percée thérapeutique de la FDA ; et le talazoparib est en cours d'étude dans un essai de phase III. Je suis très fier d'avoir eu la possibilité de participer à toutes ces études. Il est très important que vous sachiez, comment utiliser cette opportunité pour vos patients présentant de telles mutations sélectionnées de HRR, afin d'envisager de les placer dans des essais cliniques. C'est à mon avis, l'occasion unique de proposer une thérapie sélective de précision surmesure et de donner à vos patients une longueur d'avance. Merci.

Les inhibiteurs de PARP sont approuvés pour le mCRPC en Europe et aux États-Unis

Olaparib
Résultats de l'essai PROfound
Approbation de la FDA et de l'EMA dans le mCRPC^{1,2}

Rucaparib
Résultats de l'essai TRITON2
Approbation de la FDA dans le mCRPC³

Niraparib
Résultats de l'essai GALAHAD
BTD de la FDA dans le mCRPC⁴

Talazoparib
Pas encore approuvé, mais les essais cliniques se poursuivent dans le mCRPC

ATM désignation de traitement révolutionnaire.
1. La FDA approuve l'olaparib pour le cancer de la prostate métastatique récurrent à la castration avec mutation du gène HRR le 16 mai 2020. Disponible sur www.fda.gov (consulté le 24 février 2021). 2. Olaparib. Résumé des caractéristiques du médicament. 17 septembre 2020. Disponible sur www.ema.europa.eu (consulté le 24 février 2021). 3. La FDA accorde une approbation accélérée au rucaparib pour le cancer de la prostate récurrent à la castration avec mutation BRCA le 16 mai 2020. Disponible sur www.fda.gov (consulté le 24 février 2021). 4. La FDA accorde la désignation de traitement révolutionnaire au niraparib pour le mCRPC le 4 octobre 2019. Disponible sur www.accessdata.fda.gov (consulté le 24 février 2021).

touch ONCOLOGY®

Stratégies cliniques chez une sélection de patients pour un traitement par inhibiteurs de PARP

Ce segment, s'intitule « Stratégies cliniques chez une sélection de patients pour un traitement par inhibiteurs de PARP ». Que devons-nous faire pour nous assurer d'optimiser la sélection clinique ?

touch ONCOLOGY®

C'est très important quand on prend en compte tous les aspects des soins prodigués à nos patients atteints d'un cancer de la prostate, et c'est de plus en plus important maintenant. Vous devez faire tests sur tests. Sans cela, vous ne saurez jamais comment un inhibiteur de PARP peut aider vos patients. Je

tiens à insister sur l'importance de ce point. Il y a deux types de tests à effectuer, et nous savons que trop de nos collègues des domaines de l'oncologie médicale, de l'urologie et de la radio-oncologie ne testent pas assez. Cela peut être dû à un problème d'accès ou de coût, mais nous espérons que cela sera plus facile au fil du temps. L'analyse de la lignée germinale permet de connaître les mutations qui peuvent se transmettre par le père et la mère. Certaines mutations des gènes hérités de nos parents peuvent avoir un impact significatif, non seulement sur le cancer de la prostate mais dans bien d'autres formes de cancers.

Les dernières directives qui ne sont pas toujours en harmonie, telles que celles du NCCN, qui recommandent que tous les patients présentant un cancer de la prostate localisé ou métastasé à haut risque doivent subir une analyse de la lignée germinale, par prélèvement sanguin ou salivaire. Ainsi que quiconque présentant des antécédents familiaux significatifs ou même inconnus, avec un proche de 60 ans ou moins, ayant eu un cancer du sein, du pancréas, de la prostate, colorectal, un cancer du sein chez l'homme ou un mélanome.. Les mutations très communes sont celles des gènes BRCA1/2, le syndrome de Lynch qui augmente le risque de cancer urothélial ; les cas d'histologie intraductale et cribriforme dans le cancer de la prostate montrent une grande instabilité génomique et sont associés à certaines altérations de de la lignée germinale. Les altérations de la lignée germinales seront essentiellement présentes dans toutes les cellules de l'organisme.

Maintenant, 10 % des hommes atteints de mCSPC présenteront des altérations de la lignée germinale impliqués dans les mutations HRR. Mais ce n'est pas tout, si les tests sont négatifs, il faudra toujours réaliser un test somatique, car les mutations géniques se retrouvent toujours dans les tissus de la tumeur. Il y a aussi d'autres tests classiques que vous connaissez. Nous avons parlé des mutations des gènes ATM, BRCA1/2 et PALB2. Il y en a d'autres, pouvant provenir directement des tissus tumoraux, environ 30 % des patients atteints de mCRPC présenteront de telles mutations HRR. Car si vous vous arrêtez à la ligne germinale, vous pouvez manquer environ 50 % de patients susceptibles de présenter des mutations somatiques.

Test de mutation germinale et somatique dans le mCRPC

Test de la lignée germinale (avec conseil génétique)

- Tous les cancers de la prostate régionaux ou métastatiques à risque élevé
- Antécédents familiaux positifs et inconnus
- Mutation BRCA1/2, syndrome de Lynch et autres mutations
- Histologie cribriforme et cancer intraductal de la prostate associée à une instabilité génomique et à des résultats indésirables

Test de la lignée germinale

Test somatique

- Lignée germinale positive et négative
- Mutations ATM, BRCA1, PALB2 plus fréquentes en tant que mutations somatiques que les mutations germinales dans le mCRPC
- Les mutations RDA somatiques peuvent être plus courantes que les mutations germinales dans le mCRPC

Le test de la lignée germinale et le test somatique sont tous les deux nécessaires pour identifier tous les patients potentiels pour l'inhibiteur de PARP

Syndrôme de Lynch, mutation germinale dans les gènes de réparation des mésappariements.
1. Directives du NCCN, disponibles sur www.nccn.org/traitement/pdf/prostate_ga.pdf (consulté le 17 février 2021). 2. Saitoh R, et al. BMC Cancer. 2008;8:8.
3. Long SH, et al. J Clin Oncol. 2019;37(25):3681-3687. 4. Caporaso R, et al. J Clin Oncol. 2012;30(18):2171-2177.

touch ONCOLOGY®

Comment fait-on ces tests ? À mon avis, la ligne germinale est facile à tester. Cela se fait par frottis buccal ou test sanguin, mais les tissus proviennent d'archives, d'une biopsie de la prostate, d'échantillons de prostatectomie ou par biopsie directe des métastases. Ce n'est pas toujours le plus facile à faire. Mais ça l'est parfois. Vous devez établir des liens avec votre radiologue interventionnel. Les biopsies osseuses sont réalisables mais elles présentent certains défis et doivent être faites correctement avec la bonne technique. Parfois le tissu tumoral peut être très vieux et la lecture de son ADN peut ne pas donner de bons résultats. Il peut ne pas avoir été conservé dans de bonnes conditions, ne pas être en quantité suffisante pour être observé, donc les fluides peuvent également apporter des réponses. De nombreuses sociétés proposent à présent de simples tests sanguins sur les cellules d'ADN tumorales circulantes, et la concordance entre leurs résultats est d'environ 80 %. Cela nous offre d'autres possibilités. Je vous invite à lire attentivement les ouvrages sur les différences entre altérations de la ligne germinale et altérations somatiques, comment les tester, et sur la différence entre un test somatique sur tissu tumoral et un test sur fluides. Cela nous offre une grande flexibilité et diverses options pour observer les mutations HRR et l'utilisation et le rôle d'un inhibiteur de PARP.

Nous avons maintenant le niraparib et le talazoparib. Ils ne sont pas encore inclus dans les recommandations du NCCN. J'espère qu'ils y seront bientôt incorporés suite aux conclusions des prochaines études et sur la base de données additionnelles. C'est idéal de pouvoir choisir parmi plusieurs de ces inhibiteurs de PARP pour aider à améliorer la prise de décision sur le traitement de nos patients atteints d'une maladie mortelle. Des aberrations mutagènes existent, et si une résistance au traitement se développe et avec une mutation HRR, vous pouvez bénéficier d'un traitement par inhibiteur de PARP.

Biopsie tissulaire et liquide pour les mutations somatiques

Biopsie tissulaire : les défis

- Variété de tissus à prélever et à archiver (tumeur primitive, foie, ganglions lymphatiques, os)
- Biopsies osseuses difficiles
- Faible rendement du matériel
- Le traitement peut réduire la qualité de l'ADN
- Hétérogénéité tumorale et évolution continue

Biopsie liquide : des solutions ?

- Accès facile et peu invasif
- Surveillance en temps réel
- Répétition au cours de l'évolution de la maladie pour orienter le traitement
- Échantillonnage temporel au cours de la progression de la maladie lorsque la CTC et ctDNA sont très répandus
- Concordance élevée entre les biopsies tissulaires et liquides pour les mutations conductrices du mCRPC

L'utilisation de l'inhibiteur de PARP nécessite une biopsie positive*

CTC, cellules tumorales circulantes ; ctDNA, ADN tumoral circulant
 1. Cozzarelli-Selina et al. Eur J Cell. 2023;10(10):1017-1021. 2. Cheng H, et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(10):1017-1021.
 3. Wyatt A, et al. J Natl Cancer Inst. 2017;109(10):1017-1021.
 4. Directives du NCCN. Disponible sur www.nccn.org/professionals/physician_ggl/pdf/prostate.pdf [consulté le 17 février 2023].

Les recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de PARP dans le mCRPC ont été mises à jour dans le NCCN sur la base des résultats des études PROfound et TRITON2, et l'olaparib et le rucaparib ont été approuvés aux États-Unis. Ces deux traitements peuvent maintenant être approuvés, soit suite à un test de la ligne germinale ou à un test somatique. Différence entre l'olaparib et le rucaparib : l'olaparib est approuvé dans le traitement du mCRPC pour une progression vers une hormonothérapie de nouvelle génération : l'abiratérone ou l'enzalutamide. Le rucaparib est approuvé sur la base d'une progression vers une hormonothérapie de nouvelle génération et aussi avant d'initier un traitement par taxane.

Recommandations des directives pour l'inhibiteur de PARP dans le mCRPC

La version 3.2020 des directives du NCCN reflète les conclusions des essais PROfound et TRITON2 et les recommandations de licence de la FDA et recommandent l'inhibiteur de PARP pour les patients suivants :

Olaparib	Rucaparib
<ul style="list-style-type: none"> • Gène de réparation par recombinaison homologue • Non-PPV202A • Lignée germinale et/ou somatique • Précédemment traité avec une thérapie orientée sur les récepteurs aux androgènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation pathogène BRCA1 ou BRCA2 • Lignée germinale et/ou somatique • Précédemment traité avec une thérapie orientée sur les récepteurs aux androgènes • Taxane • Envisager le rucaparib si le patient n'est pas apte à la chimiothérapie

• Le niraparib et le talazoparib non encore inclus dans les directives du NCCN
 • Le niraparib a le statut de désignation de traitement révolutionnaire
 • Les essais cliniques sont en cours pour le talazoparib dans le mCRPC

Directives 2020 de l'EAU : « Les inhibiteurs de PARP offrent une nouvelle occasion passionnante d'adapter le traitement en fonction du profil de mutation contenu dans une tumeur... »

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. ESG. Association européenne d'oncologie
 1. Directives du NCCN. Disponible sur www.nccn.org/professionals/physician_ggl/pdf/prostate.pdf [consulté le 17 février 2023].
 2. Directives de l'EAU. Disponible sur www.euroandrology.com/EAU-guidelines-2020-2020-2020-2020

Les inhibiteurs de PARP conviennent-ils à mes patients ? Quels sont vos objectifs pour vos patients ? À mon avis, vos objectifs doivent toujours se baser sur ce que j'appelle les quatre P : prolonger la survie, prévenir la complication des traitements, préserver la qualité de vie, et prendre en compte les valeurs et les préférences des patients : sont-ils enclins ou non à prendre des risques avec tous types de traitement ?

Les inhibiteurs de PARP conviennent-ils à mon patient ?

Prise en compte des objectifs du traitement

Prolonger la survie
Contrôle de la maladie et retardement de la progression

Prévenir les complications du traitement
Contrôle de la toxicité, neuropathie

Préserver la qualité de vie
Mémorial, la fatigue, les effets secondaires, goût et rhinorrhée, etc.

Préférence du patient
Tolérance au risque, la qualité de vie, le risque

ES, essai thérapeutique
 1. Directives du NCCN. Disponible sur www.nccn.org/professionals/physician_ggl/pdf/prostate.pdf [consulté le 17 février 2023].

Nous allons maintenant voir que les inhibiteurs de PARP sont en pleine expansion et je pense que c'est une bonne chose. C'est formidable pour nous les cliniciens et aussi pour nos patients. Voici une diapositive très détaillée qui explique clairement les éventuelles différences entre les pouvoirs inhibiteurs de la PARP des enzymes. Il illustre également leur mécanisme d'action, s'ils induisent directement une réponse d'effecteur, ou d'effecteurs allostériques comparée à une réponse non allostérique ; et les affinités des enzymes PARP, les affinités de PARP-trapping (inhibition allostérique) permettant de capturer ou non les concentrations inhibitrices. Je ne m'attends pas à ce qu'un clinicien très occupé y passe trop de temps, mais c'est intéressant car je pense que nous verrons bientôt apparaître d'autres études bien menées, comparant directement tous les inhibiteurs de PARP, offrent-ils les mêmes avantages à chaque patient ? Est-ce que certains d'entre eux seront plus efficaces et puissants que d'autres ? Nous ne le savons pas encore, mais il est déjà possible d'observer les différences de mécanisme de capture de l'enzyme sur un brin d'ADN et aussi sur les concentrations inhibitrices, il peut y avoir des différences. L'avenir nous le dira.

Quels effets secondaires peuvent survenir ? Aucune des études que je vous ai montrées ici ne sont des essais comparatifs directs, vous devez le comprendre. Ce que je vous ai vraiment montré ici, ce sont des études qui ont été publiées ou présentées dans des forums éducatifs. Les effets indésirables de tous grades, comme l'anémie, les nausées, la fatigue/l'asthénie, puis ceux de grade 3/4 indiqués ici seulement pour le niraparib, mais ils présentent tous un risque constant de développer une myélosuppression, ce qui semble faire partie des profils d'EI. Nous le voyons dans les approbations des inhibiteurs de PARP, lorsqu'ils sont indiqués, dans le cancer du sein, des ovaires, ou du pancréas. En général cela nécessite juste d'être vérifié en effectuant une FSC tous les mois. C'est un aspect important. Des thérapies combinées seront observées. Nous en parlerons dans le prochain module.

Les inhibiteurs de PARP sont-ils tous les mêmes ? Prise en compte de la puissance et du piégeage PARP

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
Inhibiteur de PARP	II	III	II	III
Allostérie de PARP-1	Non allostérique	Allostérique	Non allostérique	Allostérique
Impact sur l'affinité de PARP-1 pour l'ADN ¹	Petite augmentation	Diminution	Petite augmentation	Diminution
Profil de piégeage ²	Rétention	Libération	Rétention	Libération
CL ₅₀ (pour PARP-1) ³	1,94 nM ²	1,98 nM ²	0,57 nM ²	3,8 nM ²

1. Zhou F, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):3367-3371. 2. Shen Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1023-1031. 3. Jones F, et al. *J Med Chem*. 2015;58(23):7321-7334.

Les inhibiteurs de PARP sont-ils tous les mêmes ? Prise en compte de l'innocuité

Essai	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
	PROFOUND ¹ (N=256)	TRITON2 ² (N=115)	TALAPRO-1 ³ (N=113)	GALAHAD ⁴ (N=81)
Et (%)	Tous les niveaux			Niveau 3/4
Anémie	46 %	43,5 %	42,5 %	29 %
Nausées	41 %	52,2 %	32,7 %	-
Fatigue/asthénie	41 %	61,7 %	42,5 %	-
Thrombocytopénie	--	--	19,5 %	15 %
Neutropénie	--	--	13,3 %	7 %

Et affinité inhibitrice.
1. de Bono A, et al. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1895-1902. 2. Abida W, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1937-1947. 3. de Bono A, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1937-1947. 4. Smith MR, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1937-1947.

D'autre part, leur mode d'administration peut différer. Certains sont administrés 2x/j, d'autres 1x/j. Pour l'instant il n'y a pas d'interaction connue avec les aliments. Certains de nos traitements mCRPC associés à la PARP sont exposés à certains effets de la prise alimentaire, donc c'est un vrai confort. Aucun d'entre eux ne nécessite un usage concomitant avec un corticoïde.

Les inhibiteurs de PARP sont-ils tous les mêmes ? Prise en compte de l'administration

Inhibiteur de PARP	Voie d'administration	Posologie	Instructions d'administration
Olaparib ¹	Orale	Deux fois par jour	Aucun effet alimentaire
Niraparib ²	Orale	Une fois par jour	Aucun effet alimentaire
Rucaparib ³	Orale	Deux fois par jour	Aucun effet alimentaire
Talazoparib ⁴	Orale	Une fois par jour	Aucun effet alimentaire

1. Olaparib 100 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. 3 fois 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumi/olaparib (consulté le 17 février 2023).
2. Niraparib 100 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. 3 fois 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumi/niraparib (consulté le 17 février 2023).
3. Rucaparib 200 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. 3 fois 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumi/rucaparib (consulté le 17 février 2023).
4. Talazoparib 100 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. 3 fois 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumi/talazoparib (consulté le 17 février 2023).

Le métabolisme est toujours important. Les sujets présentent des profils métaboliques différents, qu'ils utilisent l'enzyme CYP3A4/5, CYP2D6 ou CYP1A2, le niraparib est métabolisé par le carboxylestérase et catalysé par l'hydrolyse des amides. Pas d'interactions CYP. Cela peut avoir une incidence sur le choix sur la base d'une interaction médicamenteuse. Le talazoparib est principalement éliminé par les reins avec un métabolisme hépatique minimal. Donc, à mesure que nous prenons conscience des thérapies mCRCP présentant une interaction CYP particulière, une interaction médicamenteuse, il est important de comprendre comment cela peut entrer en jeu dans le choix d'un inhibiteur de PARP. Puis il y a l'insuffisance rénale, ce que nous devons vraiment étudier plus en profondeur, mais je sais qu'à présent l'olaparib et le rucaparib peuvent être utilisés chez les patients dont la clairance systémique est de 30cc et supérieure. Et l'insuffisance hépatique, tel que je l'ai mentionné plus tôt, c'est très important et nous devons bien le comprendre. En général, les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont très difficiles à traiter. Cependant, il est toujours important de suivre la fonction hépatique périodiquement chez nos patients atteints d'un cancer avancé de la prostate.

significatifs. Si le test de la ligne germinale est négatif, pensez à effectuer un test somatique et à bien réfléchir à utiliser soit du tissu d'archives, à effectuer une biopsie axée sur les métastases ou un examen basé sur des fluides. Tout cela vous aidera à faire progresser les soins de vos patients.

Les inhibiteurs de PARP sont-ils tous les mêmes ? Prise en compte du métabolisme

Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> Olaparib et rucaparib métabolisés par le cytochrome P450 -> Olaparib par CYP3A4/5 Rucaparib par CYP2D6 et par CYP1A2 Niraparib métabolisé par hydrolyse des amides catalysée par la carboxylestérase (métabolisme principalement hépatique) Aucune interaction CYP Le talazoparib est principalement éliminé par les reins avec un métabolisme hépatique minimal
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Sévère - éviter l'olaparib et le rucaparib Aucune étude clinique n'a été menée dans cette population
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Éviter le talazoparib en cas d'insuffisance hépatique modérée Éviter l'olaparib, le rucaparib, le talazoparib en cas d'insuffisance hépatique sévère Aucune étude clinique n'a été menée dans cette population

CYP - cytochrome
1. L'olaparib C1 et le Cancer Oncol. 2018;20(4):408-13. 2. Olaparib 100 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. 3 mai 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumc/products/2054/olaparib (Consulté le 17 février 2021). 3. Talazoparib 0,25 mg en gélules, SmPC. Sept. 2020. Disponible sur <https://www.medicines.org.uk/sumc/products/10724/talazoparib> (Consulté le 17 février 2021). 4. Rucaparib 200 mg en comprimés pelliculaires, SmPC. Juin. 2020. Disponible sur www.medicines.org.uk/sumc/products/10707/rucaparib (Consulté le 17 février 2021).

Sélection d'un inhibiteur de PARP : facteurs clés

Accessibilité	<ul style="list-style-type: none"> Approbation réglementaire Réglementations et directives locales
Abordabilité	<ul style="list-style-type: none"> Remboursement d'assurance Programmes d'accès aux patients
Test	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilité d'échantillons pour les tests de mutation^{1,2}

1. Pargan LS, et al. Clin Exp. 2020;28(4):443-52. 2. Gosselin J, et al. Cancer Res. 2017;77(26):71

Et enfin, où en sommes-nous aujourd'hui ? Nous voyons que l'olaparib et le rucaparib ont été approuvés par la FDA, l'olaparib est également approuvé par l'EMA ; le niraparib, a obtenu la désignation de percée thérapeutique ; le talazoparib est également inclus dans d'autres études de phase III. J'ai très bon espoir que dans un futur proche, nous aurons quatre inhibiteurs différents de PARP à offrir à nos patients et il nous faut mener des études additionnelles pour comprendre les différences et les avantages qu'ils peuvent fournir à nos patients. Merci beaucoup.

Donc, outre la compréhension des différents mécanismes d'action, profils d'effets indésirables, ou des diverses interactions médicamenteuses, qu'en est-il de son accessibilité en général ? Cela peut se situer non seulement à un niveau mondial, mais également à un niveau réglementaire local et il faut en tenir compte. Toutes ces nouvelles thérapies, tous les oncolytiques injectables coûtent cher. Je dois dire que j'ai été impressionné par le fait que de nombreux laboratoires cherchent à vraiment travailler avec les patients et les fournisseurs de santé pour leur fournir des programmes d'échantillonnage, d'usage compassionnel et d'accès. Et il vous faut faire de votre mieux. Nous devons continuer à défendre les intérêts de nos patients. Et pour revenir à ce que je disais plus tôt, il faut faire des analyses. Pensez à tester la ligne germinale de vos patients métastatiques nouvellement diagnostiqués, et ceux non métastatiques avec des antécédents familiaux

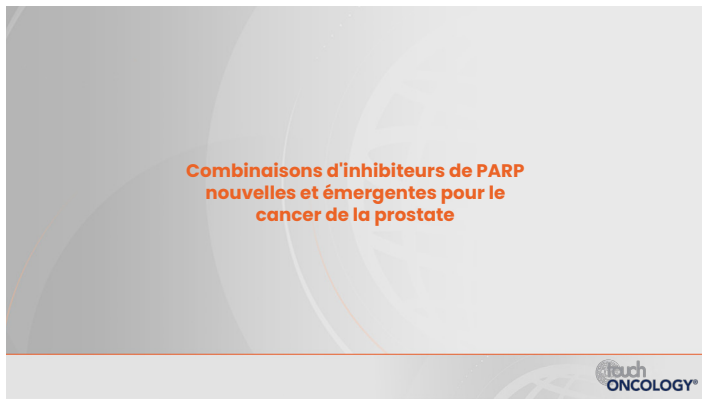
Inhibiteurs de PARP pour le mCRCP : Où en sommes-nous maintenant ?

Olaparib	Essai ouvert de Phase III PROfound rapporté ¹	mCRCP avec mutations HRD	FDA et EMA ^{1,2}
Rucaparib	Phase III TRICOR2 rapporté ³ Phase II en recrutement ⁴	mCRCP avec mutations BRCA	FDA ⁴
Niraparib	Phase II GALAHAD en cours ⁵	mCRCP avec mutations BRCA	FDA (ST) ⁵
Talazoparib	Phase III TALAIRC02 en cours ⁶	mCRCP avec mutations	Non encore approuvé

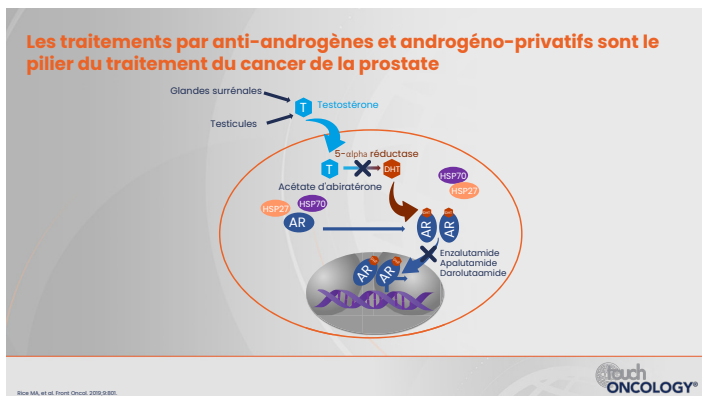
ST1, désignation de traitement révolutionnaire.
1. De Bono A et al. N Engl J Med. 2020;382(26):2416-27. 2. Le FDA approuve l'olaparib pour le cancer de la prostate métastatique résidant à la castration avec mutation du gène HRD. 10 mai 2020. Disponible sur www.fda.gov.
3. Olaparib. Résumé de l'avis. Agence européenne des médicaments. 17 septembre 2020. Disponible sur www.ema.europa.eu. 4. Ashraf M, et al. J Clin Oncol. 2020;38:1915-19. 5. NCT02375824. Disponible sur www.clinicaltrials.gov. 6. NCT02359197. Disponible sur www.clinicaltrials.gov. Tous les sites Web consultés le 24 février 2021.

Combinaisons d'inhibiteurs de PARP nouvelles et émergentes pour le cancer de la prostate

« Les nouvelles combinaisons d'inhibiteurs émergents de PARP dans le cancer de la prostate. » L'une des choses les plus importantes à observer, c'est la façon dont on procède au séquençage de nos traitements contre le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC), et, en fin de compte, comment les combiner pour obtenir un effet plus puissant pour ralentir la progression du cancer de la prostate, prolonger la survie de nos patients et maintenir leur qualité de vie, et, bien entendu, comment procéder de sorte que le traitement soit accessible, abordable, et qu'il n'entraîne pas d'augmentation des effets indésirables.



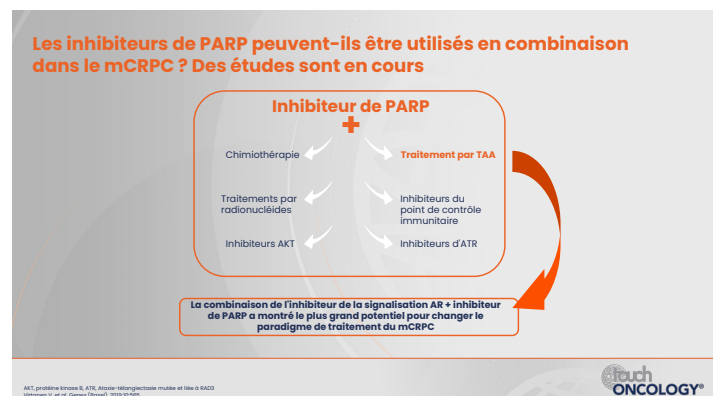
Les thérapies anti-androgéniques et d'inhibition des androgènes ont toujours joué un rôle central et fondamental dans le traitement du cancer de la prostate. Comme vous le savez, si l'on s'appuie sur la compréhension de la voie endocrinienne dans les travaux de Huggins et Hodges sur la castration chirurgicale, les agonistes ou antagonistes de la LHRH, et l'identification des sources de testostérone provenant des glandes surrénales, des testicules et de la tumeur elle-même, pour finir par ralentir la sécrétion de testostérone, la dihydrotestostérone qui impacte le récepteur des androgènes et cause la prolifération cellulaire des tissus cancéreux de la prostate.



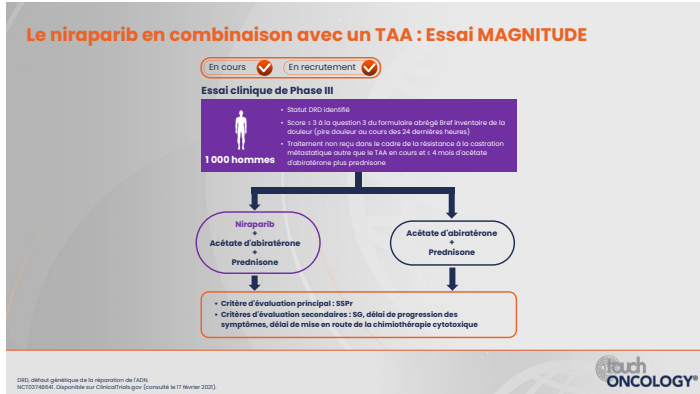
Mais la résistance au traitement est le véritable fléau de nos thérapies, n'est-ce pas ? Les aberrations chromosomiques sont constantes, la voie canonique de l'AR peut être perturbée, et tous ces incroyables progrès ont servi à trouver des solutions pour passer ensuite à des thérapies de deuxième, troisième ou quatrième intention. Par conséquent, les inhibiteurs de PARP font désormais partie de ce domaine et le plus passionnant, c'est de savoir si ces médicaments à prise orale peuvent être combinés à d'autres médicaments oraux, ou même à des médicaments administrés par voie intraveineuse, et nous permettre d'obtenir encore de meilleurs résultats ? C'est un sujet passionnant, à mon avis, pour tous ceux d'entre nous qui mènent ces essais cliniques et prennent en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé.

Les inhibiteurs de PARP peuvent-ils être combinés à d'autres médicaments ? Actuellement, de nombreux travaux de recherche sont en cours et si vous consultez les études ASCO GU, ASCO, AUA ou ESMO, vous verrez qu'il est fait état de ces thérapies et vous pourrez observer les éventuelles associations de médicaments indiquées. Cette liste n'est pas exhaustive, et si l'on considère le rôle que viendraient à jouer les inhibiteurs des points de contrôle, le gène ATR et l'implication des altérations du gène ATM ; et, bien entendu, même les inhibiteurs d'AR, dont je parlerai plus tard, tels que l'enzalutamide et l'abiraterone, des agents radiopharmaceutiques ; c'est très enthousiasmant. La voie PIK AKT est actuellement en cours d'étude pour plusieurs médicaments, surtout ceux chez lesquels on constate un appauvrissement du gène PTEN.

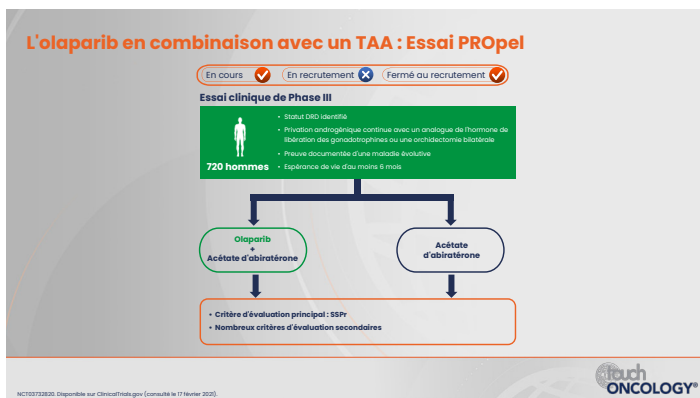
Je vais donc me concentrer sur ce segment où des inhibiteurs de PARP sont associés à des inhibiteurs de la voie de signalisation des AR.



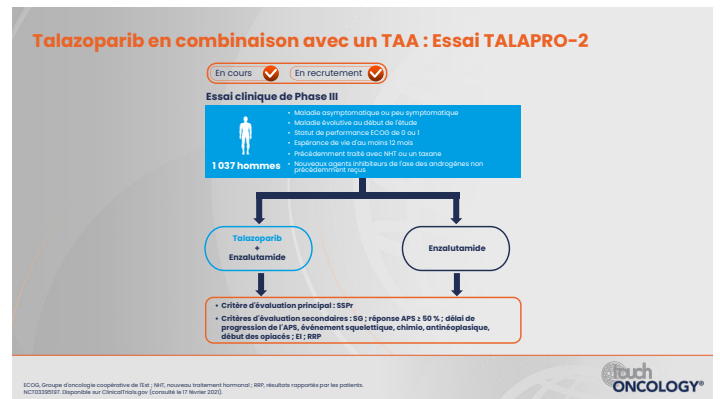
C'est un thème que j'aborderai également ici. Le critère d'évaluation principal sera la survie sans progression radiologique (SSPr), puis les critères d'évaluations secondaires habituels : la survie globale (SG), qui est très importante, le temps jusqu'à progression, le temps jusqu'à progression de la douleur, et le temps avant une autre thérapie anticancéreuse.



L'olaparib est sur le point de mettre un terme à l'accumulation de traitements. À mon avis, ce traitement a définitivement mis un terme à l'accumulation, cela a été observé dans le cadre de l'étude PROpel, qui s'appuie sur une précédente étude d'envergure, menée par Noel Clarke et publiée dans le journal Lancet Oncology, qui démontre une action plus efficace avec une combinaison d'olaparib et d'acétate d'abiraterone. Donc, pour résumer, les principaux critères d'évaluations sont la survie sans progression radiographique (SSPr) et les critères secondaires sont ceux principalement observés. Il faut les observer dans leur ensemble. Nous souhaitons constater une efficacité, mais pouvons-nous également démontrer qu'il s'agit d'une solution sûre, facilement tolérée ?



L'étude TALAPRO-2, portant sur une combinaison de talazoparib et d'ADT, est également très importante. Nous avons constaté les éventuels avantages que présentent ses mécanismes d'action et même ses interactions métaboliques et médicamenteuses. Mais il nous faudrait disposer de données additionnelles pour vraiment évaluer cela. Il existe également la possibilité de combiner le talazoparib et l'enzalutamide, un inhibiteur très puissant de l'ARP sous forme d'enzalutamide, approuvé par la FDA en 2012. Si l'on observe ces principaux critères d'évaluation associés aux critères d'évaluation secondaires, le concept est de s'assurer que notre arsenal et nos options de traitements ont suffisamment progressé pour nos patients.



Donc les inhibiteurs de PARP et la thérapie de blocage androgénique forment un effet synergique. Cela a été amplement démontré dans la recherche pré-clinique et scientifique de base et dans des études en amont, ces études sur les concomitants, que ce soit sur l'abiraterone ou l'enzalutamide, sont très importantes. Nous disposons d'un ensemble d'outils de gestion des effets indésirables que nous comprenons, et que nous savons utiliser dans les mono-thérapies à base de PARP, combinés aux inhibiteurs de la voie ARP. Ces résultats sont importants. Nous allons bientôt en savoir plus sur ces résultats lors des importants congrès qui se dérouleront en 2021 et 2022. Merci beaucoup.



Les informations fournies dans le cadre de cette activité CE le sont à des fins pédagogiques seulement. Elles ne sont pas sensées se substituer au jugement médical/clinique d'un professionnel de santé indépendant en ce que concerne le diagnostic et les options de traitement de la maladie d'un patient en particulier.

USF est un institut garantissant Égalité des chances / Action positive / Égalité d'accès.

USF Health est accrédité par l'Accreditation Council for Continuing Medical Education, l'American Nurses Credentialing Center et l'Accreditation Council for Pharmacy Education pour dispenser des programmes de formation continue aux professionnels de santé. En tant que fournisseur accrédité, USF Health se doit de divulguer des informations personnelles aux organismes d'accréditation concernés par la délivrance de la certification CE afin qu'ils traitent les informations de contact/ crédits/heures, de se conformer aux exigences de reporting et de tenue des dossiers à des fins réglementaires. USF Health ne partage ni ne vend les informations de contact d'une personne ou leurs identifiants uniques à tout supports commerciaux, annonceurs publicitaires ou tierce partie sans l'autorisation expresse de cette personne.

Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions.

touchIME et USF Health ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée.

touchIME ou USF Health ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME ou USF Health.

touchIME et USF Health déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission.

Ce contenu est destiné uniquement aux professionnels de la santé.

Date de première publication : mars 2021.

Date d'expiration des crédits : mars 2022.

ABBREVIATIONS

ADT, hormonothérapie androgénosuppressive ; EI, effet indésirable ; AR, récepteur des androgènes ; BID, deux fois par jour ; FSC, formule sanguine complète ; HRR, réparation par recombinaison homologue ; LHRH, hormone de libération de l'hormone lutéinisante ; mCRPC, cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ; SG, survie globale ; PARPi, inhibiteur de la poly (ADP-ribose) polymérase ; QD, une fois par jour ; rPFS, survie sans progression radiographique.