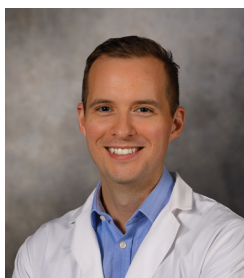


À propos de l'auteur



Michael P. Kolinsky, M.D., FRCP

Le Dr Kolinsky est oncologue médical et chercheur clinique au *Cross Cancer Institute*. Il est également professeur agrégé au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta à Edmonton, au Canada. Ses principaux intérêts cliniques et de recherches portent sur les cancers génito-urinaires et gynécologiques.

Affiliations de l'auteur : Cross Cancer Institute et l'Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

L'évolution des inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate

Michael P. Kolinsky, M.D., FRCP

Introduction

Les inhibiteurs des poly (adénosine diphosphate [ADP]--ribose) polymérase humaines (PARP) induisent la mort cellulaire dans les cancers, en exploitant la létalité synthétique, dans laquelle la combinaison de deux processus cellulaires défectueux est létale. Par contre, l'un ou l'autre des défauts n'est létal seul¹. Les inhibiteurs de PARP altèrent la voie de réparation par excision de base, qui a pour fonction de réparer les cassures simple brin de l'ADN. Ainsi, les inhibiteurs de PARP entraînent des cassures simple brin non réparées, qui se transforment en cassures de double brin au cours de la réplication cellulaire. Dans une cellule qui fonctionne normalement, ces cassures double brin n'ont que peu d'importance, car la voie de réparation par recombinaison homologue (RRH) permet de réparer ces cassures de manière efficace et précise. Toutefois, dans le contexte cellulaire d'une RRH défectueuse, classiquement par le biais d'une perte de la fonction des protéines *BRCA1* ou *BRCA2* (*BRCA1/2*), l'accumulation de ces cassures

double brin entraîne une instabilité génomique grave et, ultimement, la mort de la cellule².

Une analyse approfondie des essais cliniques de phase précoce des inhibiteurs de PARP dépasse le cadre de cette étude. Il convient toutefois de discuter des études de phase II TOPARP, qui ont été les premières publiées, et qui étudiaient un inhibiteur de la PARP dans le cancer avancé de la prostate. Les études de phase I de tous les inhibiteurs de la PARP cliniquement pertinents ont été menées dans des populations plutôt enrichies de patients présentant des mutations dans l'un des gènes *BRCA1/2*³⁻⁶. La principale nouveauté de TOPARP a été de démontrer l'efficacité de l'olaparib, un inhibiteur de la PARP, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) présentant des mutations dans un gène de la voie RRH, autres que les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude initiale TOPARP-A traitait des patients atteints de CPRCm par l'olaparib dans le cadre d'une étude de phase II à un seul bras. Les résultats de l'étude ont montré que les patients présentant des anomalies dans une gamme de gènes variés, incluant *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *FANCA*, *CHEK2*, *PALB2*, *HDAC2*,

RAD51, MLH3, ERCC3, MRE11 et *NBN*, avaient une réponse au traitement⁷. L'étude plus vaste de validation TOPARP-B, a porté sur 98 patients atteints de CPRCm et présentant un variant pathogène ou présumé pathogène dans au moins l'un des gènes suivants : *BRCA2, ATM, CDK12, PALB2, WRN, CHEK2, FANCA, FANCF, FANCM, ARID1A, ATRX, CHEK1, FANCG, FANCI, NBN* ou *RAD50*. Des réponses au traitement par olaparib ont été observées chez 43 des 98 patients inscrits à l'étude. Les taux de réponse rapportés dans l'analyse des sous-groupes selon le gène étaient de 83,3 % pour *BRCA1/2*; 36,8 % pour *ATM*; 25,0 % pour *CDK12*; 57,1 % pour *PALB2*; et de 20,0 % pour les autres. La survie sans progression radiologique (SSPr) médiane dans la population en intention de traiter (ITT) était de 5,5 mois, bien qu'elle ait varié selon le sous-groupe génétique, comme suit : 8,3 mois pour *BRCA1/2*; 5,8 mois pour *ATM*; 2,9 mois pour *CDK12*; 5,3 mois pour *PALB2*; et 2,8 mois pour les autres². Ces résultats suggèrent un bénéfice des inhibiteurs de PARP dans une population de patients plus large, au-delà de seulement les patients qui présentent des altérations de *BRCA1/2*. Les essais TOPARP ont de plus eu un impact significatif sur la conception des essais ultérieurs avec des inhibiteurs de la PARP dans le cancer avancé de la prostate.

Essais sur les inhibiteurs de la PARP en monothérapie :

Deux essais de phase III publiés avaient pour but d'évaluer les inhibiteurs de PARP, l'olaparib et le rucaparib, chez des patients atteints de CPRCm.

L'essai clinique PROfound a comparé l'olaparib au choix du chercheur, soit l'acétate d'abiraterone et la prednisonne (AAP), ou l'enzalutamide, chez des patients atteints de CPRCm qui avaient déjà été traités par AAP ou enzalutamide. Une chimiothérapie antérieure à base de taxane était autorisée. Les patients participant à cet essai devaient présenter des altérations admissibles dans au moins un gène d'un panel de 15 gènes, y compris *BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D* et *RAD54L*, analysées par un séquençage de nouvelle génération (SNG) de la tumeur, réalisé en présélection. Les patients présentant des mutations des gènes *BRCA1, BRCA2* ou *ATM* ont été affectés à la cohorte A, et ceux présentant des altérations de l'un des 12 autres gènes

ont été affectés à la cohorte B. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était la survie sans progression radiologique (SSPr) par imagerie dans la cohorte A, et les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la SSPr pour la population globale, les taux de réponse et la survie globale (SG). Il est important de noter que cet essai a autorisé un changement (*crossover*) de groupe pour permettre aux patients dont la maladie avait progressé dans le groupe témoin de passer à l'olaparib. L'essai PROfound a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration de la SSPr par imagerie dans la cohorte A, avec une médiane de 7,4 mois pour l'olaparib contre 3,6 mois pour le groupe témoin (rapport des risques instantanés [RRI], 0,34; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,25 à 0,47; $p < 0,001$)⁸. Une amélioration significative de la SG a également été démontrée dans la population de la cohorte A, avec une SG médiane de 19,1 mois pour l'olaparib contre 14,7 mois pour le contrôle (RRI, 0,69; IC à 95 % : 0,50 à 0,97; $p = 0,02$)⁹, malgré le fait que 67 % des patients du bras de contrôle de la cohorte A aient changé de groupe afin de recevoir l'olaparib. Les résultats de la cohorte B étaient plus modestes, avec une tendance à l'amélioration de la SSPr par imagerie et de la SG, avec une SSPr médiane de 4,8 mois pour l'olaparib contre 3,3 mois pour le contrôle (RRI 0,88, valeur p non rapportée), et une SG médiane de 14,1 mois pour l'olaparib contre 11,5 mois pour le contrôle (RRI, 0,96; IC à 95 % : 0,63 à 1,49, valeur p non rapportée). Une analyse exploratoire gène par gène de l'essai PROfound a été publiée et, bien que limitée par un petit nombre de patients présentant des altérations dans de nombreux gènes d'intérêt, il est clair que le plus grand bénéfice de l'olaparib a été observé chez les patients présentant des altérations du gène *BRCA2*, avec un bénéfice modeste, voire inexistant, chez les patients présentant des mutations du gène *ATM*. L'essai PROfound a conduit à l'approbation de l'olaparib par Santé Canada pour les patients atteints de CPRCm présentant des mutations des gènes *BRCA1, BRCA2* et *ATM*, sur la base des résultats de la cohorte A. La FDA a approuvé l'olaparib pour une population plus large, sur la base des résultats des cohortes A et B, à l'exception des patients présentant des mutations du gène *PPP2R2A*, qui n'ont pas tiré de bénéfice du traitement par olaparib.

L'essai clinique TRITON3¹⁰ a étudié le rucaparib par rapport à un groupe témoin

dont la thérapie était au choix du chercheur et qui a été conçu de manière similaire à l'essai PROfound à bien des égards. Les deux essais ont étudié l'utilisation d'un inhibiteur de PARP en monothérapie par rapport à un groupe témoin de thérapies standards, dans une population de patients atteints de CPRCm ayant déjà été traité. Dans les deux essais, les patients ont fait l'objet d'un dépistage des biomarqueurs des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN à la présélection. Le paramètre d'évaluation principal dans les deux études était la SSPr par imagerie. Il y avait cependant des différences importantes entre les 2 études. Dans l'essai TRITON3, les mutations génétiques qualificatrices étaient limitées aux gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*; les patients admissibles étaient ceux qui avaient déjà reçu une ligne de traitement ciblant la voie de signalisation des récepteurs des androgènes (ARAT) et aucune chimiothérapie antérieure à base de taxane pour le CPRCm. Les options dans le bras de contrôle étaient l'AAP et l'enzalutamide, comme dans l'essai PROfound, mais incluaient également le docétaxel. Ce dernier point est important à souligner, car l'une des principales critiques de l'essai PROfound a été le choix d'un traitement relativement inefficace comme bras de contrôle¹¹. En effet, dans l'essai TRITON3, 56 % des patients du bras de contrôle ont été sélectionnés pour recevoir le docétaxel. Dans la population globale, le rucaparib a démontré une SSPr par imagerie supérieure avec une médiane de 10,2 mois pour le rucaparib contre 6,4 mois pour le contrôle (RRI, 0,61; IC à 95 % : 0,47 à 0,80, $p < 0,001$). Des résultats similaires ont été observés dans le sous-groupe *BRCA*, avec une SSPr médiane respective de 10,2 mois pour le rucaparib contre 6,4 mois pour le contrôle (RRI, 0,50; IC à 95 % : 0,36 à 0,69, $p < 0,001$). Tout comme dans l'essai PROfound, il a été observé que les patients porteurs de mutations *ATM* retiraient moins de bénéfices que les patients porteurs de mutations *BRCA*, avec une médiane de SSPr par imagerie de 8,1 mois avec mutations *BRCA* contre 6,8 mois avec mutations *ATM* (RRI, 0,95; IC à 95 % : 0,59 à 1,52). Il est important de noter que le bénéfice du rucaparib était constant lors de la comparaison avec le docétaxel ou avec l'ARAT. L'analyse intermédiaire de la SG a montré une tendance à l'amélioration, avec une SG médiane de 23,6 mois pour le rucaparib contre 20,9 mois pour le contrôle (RRI, 0,94; IC à 95 % : 0,72 à 1,23), dans la population globale. Le rucaparib avait déjà reçu une approbation accélérée de la FDA

pour le traitement des patients atteints d'un CPRCm porteur d'un variant pathogène *BRCA*, sur la base de l'étude de phase II TRITON2. L'étude TRITON3 vient étayer cette approbation. Au moment de publier cet article, le rucaparib n'a pas reçu d'approbation de Santé Canada pour cette indication.

Études sur les associations d'inhibiteurs de PARP et d'ARAT :

Un certain nombre d'essais ont évalué les inhibiteurs de PARP en association avec un ARAT en première ligne de traitement, plutôt qu'à la progression (de façon séquentielle), après un ARAT en 1^{re} intention. Contrairement aux essais portant sur un seul agent, ces essais ont examiné les inhibiteurs de PARP dans une population plus large de « *all comers* », avec une stratification selon les biomarqueurs plutôt qu'une sélection. Cette approche est soutenue par des données précliniques suggérant que le traitement par un ARAT peut induire un état de déficience de la recombinaison homologue (RH), ce qui sensibilise les cancers sans défauts génomiques de RRH aux inhibiteurs de PARP^{12,13}. Cette hypothèse a également été soutenue par l'étude de phase II 08, dans laquelle des patients atteints de CPRCm n'ayant jamais reçu d'ARAT ont été traités par AAP en association avec soit un placebo, soit l'olaparib¹⁴. La population de l'étude n'a pas fait l'objet d'une présélection selon les biomarqueurs. En revanche, la tumeur et la lignée germinale ont fait l'objet d'un SNG et le statut du biomarqueur (présence ou absence de mutation pathogène d'un gène de la voie RRH) a été utilisé dans le cadre d'une analyse exploratoire. L'étude a démontré que le traitement expérimental améliorait la SSPr, avec une médiane de 13,8 mois pour le groupe expérimental contre 8,2 mois pour le groupe témoin (RRI 0,65; IC à 95 % : 0,44 à 0,97, $p = 0,034$), avec un bénéfice constant, quel que soit le statut du biomarqueur de la RRH.

Suite aux résultats de l'étude 08, trois essais de phase III ont été publiés. Ils ont tous utilisé une stratégie thérapeutique similaire, mais avec des plans de conception d'étude légèrement différents.

PROpel, qui est essentiellement l'extension de phase III de l'étude 08, a évalué l'association de l'AAP avec soit un placebo, soit l'olaparib. Les médicaments ont été administrés aux doses standards pour une utilisation en monothérapie chez des patients atteints de CPRCm sans exposition préalable à un ARAT ou au docétaxel

pour le CPRCm¹⁵. Bien que l'utilisation d'un ARAT autre que l'AAP ait été autorisée dans des stades plus précoces de la maladie, seul un patient du groupe expérimental a reçu un ARAT antérieur. Cette population doit donc être considérée comme n'ayant jamais été exposée à un ARAT. Le critère d'évaluation principal de l'essai était la SSPr évaluée par le chercheur dans la population en intention de traiter. Le statut des biomarqueurs a été déterminé après l'inclusion (c'est-à-dire qu'il n'a pas été utilisé comme facteur de stratification prospective). Il a été déterminé à l'aide de SNG du tissu tumoral, de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et du sang total. Les patients ont été classés en fonction de leur statut mutationnel *BRCA*, ainsi que de leur statut mutationnel RRH, sur la base d'un panel de 14 gènes. Parmi les 399 patients répartis aléatoirement, la SSPr a été significativement améliorée, avec une médiane de 24,8 mois pour le groupe expérimental contre 16,6 mois pour le groupe de contrôle (RRI, 0,66; IC à 95 % : 0,54 à 0,81, $p < 0,001$). Ce résultat était cohérent dans tous les sous-groupes, bien qu'un bénéfice plus important ait été observé dans le sous-groupe avec RRH muté (SSPr médiane non atteinte dans le groupe expérimental contre 13,9 mois dans le groupe témoin; RRI, 0,50; IC à 95 % : 0,34 à 0,73) par rapport au sous-groupe RRH non muté (SSPr médiane de 24,1 mois dans le groupe expérimental contre 19,0 mois dans le groupe témoin; RRI, 0,76; IC à 95 % : 0,60 à 0,97). L'analyse finale actualisée de la SG a démontré une tendance à un bénéfice, avec une SG médiane de 42,1 mois pour le groupe expérimental contre 34,7 mois pour le groupe témoin. Bien qu'il s'agisse d'une différence numérique importante, elle n'a pas atteint la signification statistique¹⁶. Il est important de noter que cette étude a été menée lorsque l'accès au standard de soins que sont les inhibiteurs de PARP était limité et que seulement 1 % des patients de chaque groupe ont reçu subséquemment un inhibiteur de PARP.

TALAPRO-2 est un essai de phase III qui a évalué l'association de l'enzalutamide à 160 mg par jour avec soit le placebo, soit le talazoparib à 0,5 mg par jour (alors que la dose standard de talazoparib en monothérapie est de 1 mg par jour) chez des patients atteints de CPRCm sans traitement antérieur pour leur cancer métastatique, bien que des traitements antérieurs par docétaxel, abiratéronne ou orteronel aient été autorisés dans le cadre du CPSCm. Contrairement à l'essai PROpel, le statut des biomarqueurs a été

défini prospectivement au cours du processus de sélection de l'essai et a été utilisé comme facteur de stratification. Les patients ont subi une analyse du tissu tumoral et de l'ADNtc afin de classer leur statut mutationnel RRH sur la base d'un panel de 12 gènes. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la SSPr déterminée par un examen central indépendant avec insu (ECII). Cette étude a randomisé 805 patients, dont seulement 50 avaient déjà été traités par un ARAT. Les résultats de l'étude TALAPRO-2 étaient cohérents avec ceux de l'essai PROpel, avec une amélioration significative de la SSPr dans la population en ITT, avec une SSPr médiane non atteinte pour le bras expérimental contre 21,9 mois pour le bras contrôle (RRI, 0,63; IC à 95 % : 0,51 à 0,78, $p < 0,0001$). Comme dans l'essai PROpel, un bénéfice a été observé indépendamment du statut des biomarqueurs. Le bénéfice le plus important étant observé dans le sous-groupe *BRCA* muté (RRI, 0,23; IC à 95 % : 0,10 à 0,53, $p = 0,0002$), suivi par le sous-groupe *BRCA* non muté RRH muté (RRI, 0,66; 0,39 à 1,12, $p = 0,12$), les sous-groupes RRH non muté ou inconnu montrant le bénéfice le plus faible (RRI 0,70; IC à 95 % : 0,54 à 0,89, $p = 0,0039$). Les données de SG sont encore immatures.

L'essai MAGNITUDE a étudié l'AAP à la posologie standard en association avec soit un placebo, soit 200 mg de niraparib par jour (la dose standard de niraparib en monothérapie est de 300 mg, ou de 200 mg chez les patients < 77 kg ou dont la numération plaquettaire initiale est < 150 000/uL). Cet essai comportait des éléments de conception de l'étude distincts de ceux des autres essais d'association. Tout comme dans l'essai TALAPRO-2, les patients ont fait l'objet d'une analyse prospective des biomarqueurs avant la randomisation, en utilisant le tissu tumoral, l'ADNtc et le sang total pour déterminer le statut des altérations d'un gène RRH, bien que dans cet essai, un panel de 9 gènes ait été utilisé. Contrairement aux autres essais, les patients ont été répartis et analysés dans deux cohortes distinctes. La cohorte RRH+ incluait des patients ayant au moins 1 altération pathogène dans au moins un gène impliqué dans la voie RRH, et la cohorte RRH- incluait les patients ne présentant pas de variant pathogène. Un autre aspect unique de cet essai était qu'un traitement par AAP pour le CPRCm était autorisé jusqu'à 4 mois avant la randomisation, pour permettre l'attente des résultats du test des biomarqueurs RRH : 23 % des patients de l'essai ont reçu de

l'AAP. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude pour les 2 cohortes était la SSPr évaluée par un ECII. Dans la cohorte RRH+ qui incluait 212 patients répartis aléatoirement, la SSPr a été significativement améliorée, avec une médiane de 16,6 mois pour le groupe expérimental contre 10,9 mois pour le groupe de contrôle (RRI, 0,53; IC à 95 % : 0,36 à 0,79). Toutefois, l'analyse des sous-groupes a révélé que ce résultat était principalement dû aux patients présentant des mutations *BRCA* (RRI, 0,55; IC à 95 % : 0,38 à 0,81), et que les patients présentant d'autres mutations RRH non *BRCA* ne présentaient qu'un bénéfice minime, voire nul (RRI, 0,99; IC à 95 % : 0,68 à 1,45). Les résultats des critères d'évaluation secondaires ont tous favorisé le bras expérimental. Dans la cohorte RRH-, une analyse de futilité a été réalisée après la randomisation de 233 patients. Cette analyse a utilisé à la fois le délai à la progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) et la SSPr comme critères d'évaluation individuels. De plus, ces deux mesures ont aussi été utilisées ensemble comme paramètre composite. La futilité a été déclarée pour cette cohorte, le paramètre composite d'évaluation ne montrant aucun bénéfice du niraparib (RRI, 1,09; IC à 95 % : 0,75 à 1,57, $p = 0,66$).

Les raisons pour lesquelles l'essai MAGNITUDE n'a pas réussi à démontrer un bénéfice en termes de SSPr avec l'ajout de niraparib à l'AAP chez les patients sans altération du gène *BRCA* ne sont pas connues, mais peuvent inclure les éléments suivants : - Le médicament lui-même, ce qui semble peu probable étant donné que le niraparib a démontré une efficacité comparable à celle d'autres inhibiteurs de PARP en monothérapie dans le cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire. - La dose réduite de niraparib, là encore peu probable étant donné que la dose initiale de 200 mg a été utilisée dans des essais sur le cancer de l'ovaire chez des patientes ayant un poids initial < 77 kg ou une numération plaquettaire < 150 000 uL et que cette dose a montré une efficacité similaire à la dose de 300 mg^{17,18}; ou - La conception différente de l'essai lui-même. En revanche, les résultats cohérents obtenus dans les essais PROpel et TALAPRO-2 ne laissent que peu de doutes quant aux avantages de ces thérapies dans les différents sous-groupes de patients. La controverse associée à ces essais porte plutôt sur la question, à savoir si le bénéfice observé dans la population de patients non *BRCA* peut se traduire par un bénéfice clinique

significatif. À l'heure actuelle, cette question reste théorique, car l'olaparib et le niraparib n'ont été approuvés par Santé Canada que pour une utilisation en association dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CPRCm porteur de mutations pathogènes des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Approche aux patients :

La plupart des provinces et territoires canadiens ont désormais accès aux analyses génétiques germinales ou de la tumeur par SNG pour les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* minimalement, et beaucoup utilisent des panels de gènes plus larges. Je pense que, lorsqu'ils sont disponibles, tous les patients atteints d'un CPRCm devraient subir un test de SNG, ainsi que ceux qui présentent des états pathologiques antérieurs susceptibles d'évoluer vers un CPRCm, tels que le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) et le CPRC non métastatique (CPRCnm).

Une distinction essentielle est de savoir si les patients ont déjà été traités par un ARAT à un stade antérieur de la maladie. Bien qu'un traitement antérieur par ARAT ait été autorisé dans les essais d'association, la grande majorité des patients participant à ces essais n'avaient jamais reçu d'ARAT. Les résultats de ces essais ne doivent donc être appliqués qu'à cette population.

Patients n'ayant jamais reçu d'ARAT :

Prenons tout d'abord le cas d'un patient atteint de CPRCm porteur d'un variant pathogène ou présumé pathogène (également appelé niveau I ou niveau II) de *BRCA1* ou *BRCA2* identifié par un SNG tumoral ou germinale et qui n'a pas encore reçu d'ARAT. Les options de première ligne pour ce patient atteint de CPRCm sont un ARAT en monothérapie, l'association ARAT/inhibiteur de PARP, ou le docétaxel. La première considération est que les patients présentant des altérations du gène *BRCA* ont de moins bons résultats sous traitement par ARAT que les patients présentant un gène *BRCA* non muté. Ceci a été démontré de manière concluante dans les études PROpel et TALAPRO-2 dans lesquelles la SSPr était significativement plus courte pour les patients avec une RRH+ par rapport aux patients RRH- traités dans les bras de contrôle de ces essais. Les essais sur les associations thérapeutiques démontrent de manière probante une amélioration de l'efficacité des associations thérapeutiques,

mesurée par la SSPr, ainsi que par un certain nombre d'autres critères d'évaluation secondaires, notamment le taux de réponse, le délai avant le prochain traitement et la SSP2. Certains auteurs se demandent cependant si ce bénéfice peut justifier l'exposition des patients au coût et à la toxicité considérablement accrus associés aux inhibiteurs de PARP¹⁹. Les inhibiteurs de PARP sont liés, par exemple, à une toxicité accrue, en particulier une toxicité hématologique et des nausées. Ces effets indésirables sont généralement gérables par un traitement de soutien, des interruptions de traitement et/ou une réduction de la dose, comme le montrent les taux d'interruption du traitement qui n'ont que légèrement augmenté dans les essais d'association. Il est rassurant de constater que le traitement d'agents combinés n'a pas eu d'impact négatif sur la qualité de vie des patients, comme l'ont montré les essais PROpel et MAGNITUDE. Il ne fait aucun doute que le coût financier d'une thérapie combinée est nettement plus élevé que celui d'une monothérapie séquentielle. L'AAP est désormais disponible sous forme de médicament générique, ce qui réduit considérablement son coût. Le coût de l'olaparib pour un cycle de 28 jours est de 7 380 \$ CA²⁰, avec une durée médiane d'exposition à l'olaparib de 17,5 mois dans l'essai PROpel et de 7,4 mois dans l'essai PROfound. De plus, aucun des essais menés jusqu'à présent n'a démontré de bénéfice en termes de SG. Et comme très peu de patients ont reçu des inhibiteurs de PARP après la progression (environ 2 % dans les essais PROpel et TALAPRO-2, et dans l'essai MAGNITUDE, 1 % dans le groupe expérimental et 20 % dans le groupe témoin). Même un avantage de survie ne permettrait pas de répondre à la question de la supériorité d'une thérapie d'association par rapport à des monothérapies séquentielles. D'autre part, le fait de retarder la progression constitue un objectif important pour les cliniciens et les patients, et l'ampleur des bénéfices observés dans ces essais sont cliniquement significatifs. C'est pourquoi, à mon avis, la thérapie d'association comprenant un ARAT et un inhibiteur de PARP devrait être envisagée pour tous les patients admissibles en première ligne du CPRCm, si aucun ARAT n'a été reçu auparavant dans les états pathologiques antérieurs. Une discussion nuancée sur les risques et les avantages doit avoir lieu afin de faciliter un processus de prise

de décision partagée entre le patient et le clinicien. Les monothérapies séquentielles avec un ARAT suivi d'un inhibiteur de PARP restent une stratégie thérapeutique raisonnable pour les patients qui ne sont pas disposés à se soumettre à la surveillance supplémentaire requise par ces thérapies combinées, pour ceux qui souhaitent une réduction du nombre de comprimés ou des effets secondaires, ou dans les situations où le coût financier est un facteur limitant.

Il n'existe pas de données comparant l'efficacité des associations d'un ARAT et d'un inhibiteur de PARP à celle du docétaxel, en première intention pour les patients atteints de CPRCm. Toutefois, l'essai TRITON3 a montré que le rucaparib était supérieur au docétaxel dans une cohorte de patients présentant des mutations *BRCA* ou *ATM* après une progression sous ARAT. Par conséquent, je pense qu'il est raisonnable d'extrapoler que la thérapie d'association est probablement préférable au docétaxel dans le cas de patients n'ayant jamais reçu d'ARAT. Dans certains contextes cliniques, le docétaxel peut demeurer une option thérapeutique, par exemple chez les patients dont le taux d'APS est très bas par rapport à l'étendue de la maladie métastatique. Dans ces cas, les thérapies par ARAT ont tendance à avoir une efficacité limitée.

Patients ayant déjà reçu un ARAT :

Lorsque les patients atteints de CPRCm ont déjà été exposés à un ARAT, une monothérapie par inhibiteur de PARP devrait être envisagée, d'autant plus qu'il s'agit de la population étudiée dans les essais cliniques PROfound et TRITON3. Les deux essais ont principalement étudié des patients présentant des variants pathogènes des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*; et à l'heure actuelle, seul l'olaparib est approuvé par Santé Canada pour cette indication, alors que le rucaparib ne l'est pas.

À mon avis, le choix du moment pour utiliser l'olaparib dépend de la mutation génétique présente, des autres thérapies disponibles et des facteurs liés au patient, y compris ses préférences. Pour les patients présentant des altérations du gène *BRCA*, j'utilise de préférence l'olaparib en me basant sur les essais PROfound et TRITON3 qui ont démontré un bénéfice par rapport à un ARAT en 2^e ligne, et sur l'essai TRITON3 qui a démontré

un bénéfice par rapport au docétaxel. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison directe, le taux de réponse objective de 44 % et le taux de réponse PSA50 de 62 % qui ont été observés dans l'essai PROfound⁸ chez les patients *BRCA* muté se comparent favorablement aux résultats qui ont été démontrés dans les essais d'homologation du radium 223²¹, du cabazitaxel²² et du Lu-177-PSMA-617²³. De plus, la plupart des patients apprécie une thérapie orale pour sa commodité par rapport aux thérapies intraveineuses.

Mon approche pour les patients présentant des mutations *ATM* suit une logique similaire à celle décrite ci-dessus, mais compte tenu de l'efficacité très modeste démontrée dans l'essai PROfound pour ce sous-groupe, avec un taux de réponse objective de 10 % et un taux de réponse PSA50 de 13 %⁸, et des résultats similaires observés dans l'essai TRITON3, je recommande généralement d'autres agents, tels que la chimiothérapie (une taxane), avant de recourir à l'olaparib. J'envisage cependant d'utiliser l'olaparib chez les patients qui ne sont pas aptes à recevoir une chimiothérapie cytotoxique ou qui choisissent de l'éviter ou de la retarder, à condition qu'ils soient asymptomatiques ou peu symptomatiques et que le fardeau de la maladie soit relativement faible, de sorte qu'en cas de progression de la maladie, celle-ci ne risque pas d'entraîner une détérioration clinique significative.

Conclusions

L'introduction des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge du cancer de la prostate avancé a constitué une innovation importante et qui présente des avantages pour les patients. Avec de nombreux essais actifs et en cours, il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement et nous pouvons nous attendre à de nouveaux changements dans les approches thérapeutiques. Comme pour d'autres agents thérapeutiques, nous pourrions assister à l'introduction des inhibiteurs de PARP dans des états pathologiques plus précoces, tels que le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration. Lors de la prise de décisions thérapeutiques en collaboration avec les patients, comme toujours, il est important de trouver un équilibre entre l'efficacité de ces traitements, leurs effets secondaires et leur coût financier.

Auteur correspondant

D^r Michael P. Kolinsky

Courriel : Michael.Kolinsky@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

Frais d'honoraires et de consultation :

AstraZeneca, Astellas, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen et Merck.

Références

- Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med*. 2009;361(2):189-191. doi:10.1056/NEJMe0903044
- Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1437-1447. doi:10.1093/annonc/mdz192
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361(2):123-134. doi:10.1056/NEJMoa0900212
- Michie CO, Sandhu SK, Schelman WR, Molife LR, Wilding G, Omlin AG, et al. Final results of the phase I trial of niraparib (MK4827), a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor incorporating proof of concept biomarker studies and expansion cohorts involving *BRCA*1/2 mutation carriers, sporadic ovarian, and castration resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):2513-2513. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2513
- Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline *BRCA*1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4095-4106. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-16-2796
- de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline *BRCA*1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620-629. doi:10.1158/2159-8290.Cd-16-1250
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
- de Bono JS, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky MP, Bompas E, et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(6_suppl):126-126. doi:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.126

9. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-2357. doi:10.1056/NEJMoa2022485
10. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(8):719-732. doi:10.1056/NEJMoa2214676
11. Kwon DH, Booth CM, Prasad V. Untangling the PROfound trial for advanced prostate cancer: is there really a role for olaparib? *Eur Urol*. 2021;79(6):710-712. doi:10.1016/j.eururo.2021.02.041
12. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal*. 2017;10(480). doi:10.1126/scisignal.aam7479
13. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y
14. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):975-986. doi:10.1016/s1470-2045(18)30365-6
15. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu O, Shore N, Loreda E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9). doi:DOI: 10.1056/EVIDoa2200043
16. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1094-1108. doi:10.1016/s1470-2045(23)00382-0
17. Mirza RM, Gonzalez AM, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OWS, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):6050-6050. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
18. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(9):1230-1237. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2283
19. Madan RA, Karzai F, VanderWee DJ, Cheng HH, de Bono JS. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer: increasing toxicity with unclear benefits. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5501-5504. doi:10.1200/jco.23.01502
20. Pan Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) FINAL RECOMMENDATION. 2021. [updated April 21 2021; cited 2024 January 6]. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10223OlaparibmCRPC_fnRec_REDACT_EC21Apr2021_final.pdf.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/s0140-6736(10)61389-x
23. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322