



OUTILS POUR LA PRATIQUE

CANCER DE L'OVAIRE ET INHIBITEUR DE PARP : PARCOURS DES PATIENTES EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

e-cancer.fr





L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.



Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades.

Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche,

le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Ce guide répond à **l'action 6.1 :**

Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © *Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique*, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

SOMMAIRE

1	Points essentiels	04
2	Contexte	05
3	Situation 1 : Recherche du statut <i>BRCA</i> de la patiente au moment du diagnostic de cancer de l'ovaire	06
4	Situation 2 : Recherche du statut <i>BRCA</i> de la patiente au moment de la rechute du cancer de l'ovaire (statuts <i>BRCA</i> constitutionnel et tumoral inconnus)	08
5	Situation 3 : Recherche du statut <i>BRCA</i> de la patiente au moment de la rechute du cancer de l'ovaire (statut <i>BRCA</i> tumoral inconnu)	10
	Groupe de travail	11

1

POINTS ESSENTIELS

- L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une AMM européenne (16 décembre 2014) dans l'indication suivante: « monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif¹, récidivant et sensible au platine, avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique²) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».
- La fréquence élevée des mutations *BRCA* dans les cancers de l'ovaire (19 - 31 %) ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d'entre-elles (60 - 80 %) confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques à mettre en oeuvre.
- Une consultation d'oncogénétique de toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire est préconisée dès le diagnostic initial afin qu'elles aient une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*.
- Pour les mêmes raisons, toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute devront être orientées, systématiquement et le plus tôt possible, vers une consultation d'oncogénétique si celle-ci n'a pas déjà été réalisée.
- Le parcours des patientes en génétique oncologique (consultation d'oncogénétique, examens des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle et en génétique tumorale, annonce du résultat) devra s'adapter à différentes situations:
 - Situation 1: recherche du statut *BRCA* de la patiente au moment du diagnostic de cancer de l'ovaire**
 - Situations 2 et 3: recherche du statut *BRCA* de la patiente au moment de la rechute du cancer de l'ovaire**
 - **situation 2:** statuts *BRCA* constitutionnel et tumoral inconnus
 - **situation 3:** statut *BRCA* tumoral inconnu (patiente ayant déjà été suivie par le dispositif national d'oncogénétique mais chez laquelle aucune altération constitutionnelle *BRCA* n'a été identifiée)
- Ces préconisations ne s'appliquent qu'aux patientes présentant un cancer de l'ovaire et ne concernent en aucun cas les personnes atteintes d'un cancer touchant une autre localisation.

1. Dans un souci de simplification, le terme « cancer(s) de l'ovaire » désignera, dans le document, une tumeur maligne épithéliale de l'ovaire ou des trompes de Fallope ou un cancer péritonéal primitif
2. Mutation germinale *BRCA* = mutation constitutionnelle *BRCA*/
Mutation somatique *BRCA* = mutation somatique exclusive *BRCA*, c'est-à-dire retrouvée uniquement au sein de la tumeur.

2

CONTEXTE

» CANCER DE L'OVAIRE ET INHIBITEUR DE PARP

Le pronostic du cancer avancé de l'ovaire est sombre. Peu d'alternatives médicamenteuses sont disponibles pour les nouvelles patientes qui en sont atteintes chaque année (4500 – 4800) et l'efficacité des anticancéreux disponibles est limitée: 70 % de ces femmes rechuteront au cours des 3 années qui suivent le premier traitement et la survie à 5 ans est inférieure à 30 %. Dans ce contexte, il est essentiel que ces patientes puissent avoir accès à de nouvelles alternatives thérapeutiques.

L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une AMM européenne (16 décembre 2014) dans l'indication suivante: « monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine, avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine ». Il peut ainsi être prescrit en entretien, à la suite d'au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine, chez les patientes sensibles au platine et porteuses d'une mutation constitutionnelle *BRCA* (14 - 20 %) ou d'une mutation somatique

exclusive *BRCA*, c'est-à-dire retrouvée uniquement au sein de la tumeur (5 - 11 %).

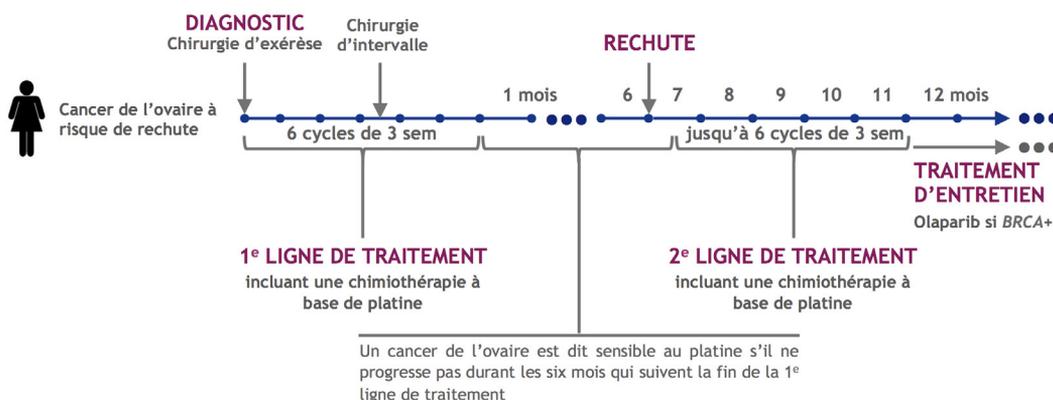
» CANCER DE L'OVAIRE ET MUTATIONS *BRCA*

La présence d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne la prescription d'olaparib. La fréquence élevée des mutations *BRCA* dans les cancers de l'ovaire (19 – 31 %) ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d'entre elles (60 – 80 %) confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques *BRCA* à mettre en œuvre dans le cadre d'une prescription potentielle d'inhibiteur de PARP.

Une consultation d'oncogénétique est préconisée depuis 2008 pour toutes les patientes présentant un cancer de l'ovaire isolé diagnostiqué avant 70 ans (avec exclusion des tumeurs borderline, des cancers mucineux et des cancers non épithéliaux) et pour celles développant un cancer de l'ovaire après 70 ans et présentant un antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire chez un apparenté au premier degré³.

3. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les dix années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique, INCa, Collection Études et Expertises, octobre 2008, www.e-cancer.fr

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRAL DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER ÉPITHÉLIAL SÉREUX DE HAUT GRADE DE L'OVAIRE, DES TROMPES DE FALLOPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, RÉCIDIVANT ET SENSIBLE AU PLATINE



3

SITUATION 1 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* DE LA PATIENTE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE CANCER DE L'OVAIRE

› INFORMATION DE LA PATIENTE ET CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Du fait de la portée familiale majeure des tests génétiques *BRCA* à mettre en œuvre, une **consultation d'oncogénétique de toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire** est préconisée **dès le diagnostic** afin qu'elles reçoivent une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*.

Génétique oncologique

Au moment du diagnostic, les patientes seront orientées vers un parcours standard en génétique oncologique qui comprendra :

- 1 une **consultation d'oncogénétique classique**
- 2 un **examen complet des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle** dans un premier temps
 - Cet examen permettra d'identifier 14 à 20 % de patientes porteuses d'une altération génétique constitutionnelle *BRCA* et par conséquent éligibles à un traitement d'entretien par olaparib en cas de rechute.
- 3 une **annonce du résultat de génétique constitutionnelle par l'équipe d'oncogénétique** ayant réalisé la consultation initiale, conformément à la réglementation en vigueur⁴, avec adaptation des niveaux de dépistage/prévention pour la patiente et ses apparentés
- 4 un **examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale** dans un second temps et si nécessaire
 - Cet examen, qui ne sera réalisé qu'en l'absence de détection d'une altération constitutionnelle *BRCA*, permettra d'identifier 5 à 11 % de patientes porteuses d'une mutation somatique exclusive *BRCA* les rendant éligibles à un traitement d'entretien par olaparib.
- 5 un **envoi de l'ensemble des résultats au clinicien en charge de la patiente** (génétique constitutionnelle seule ou génétique constitutionnelle + génétique tumorale)

› DÉLAIS

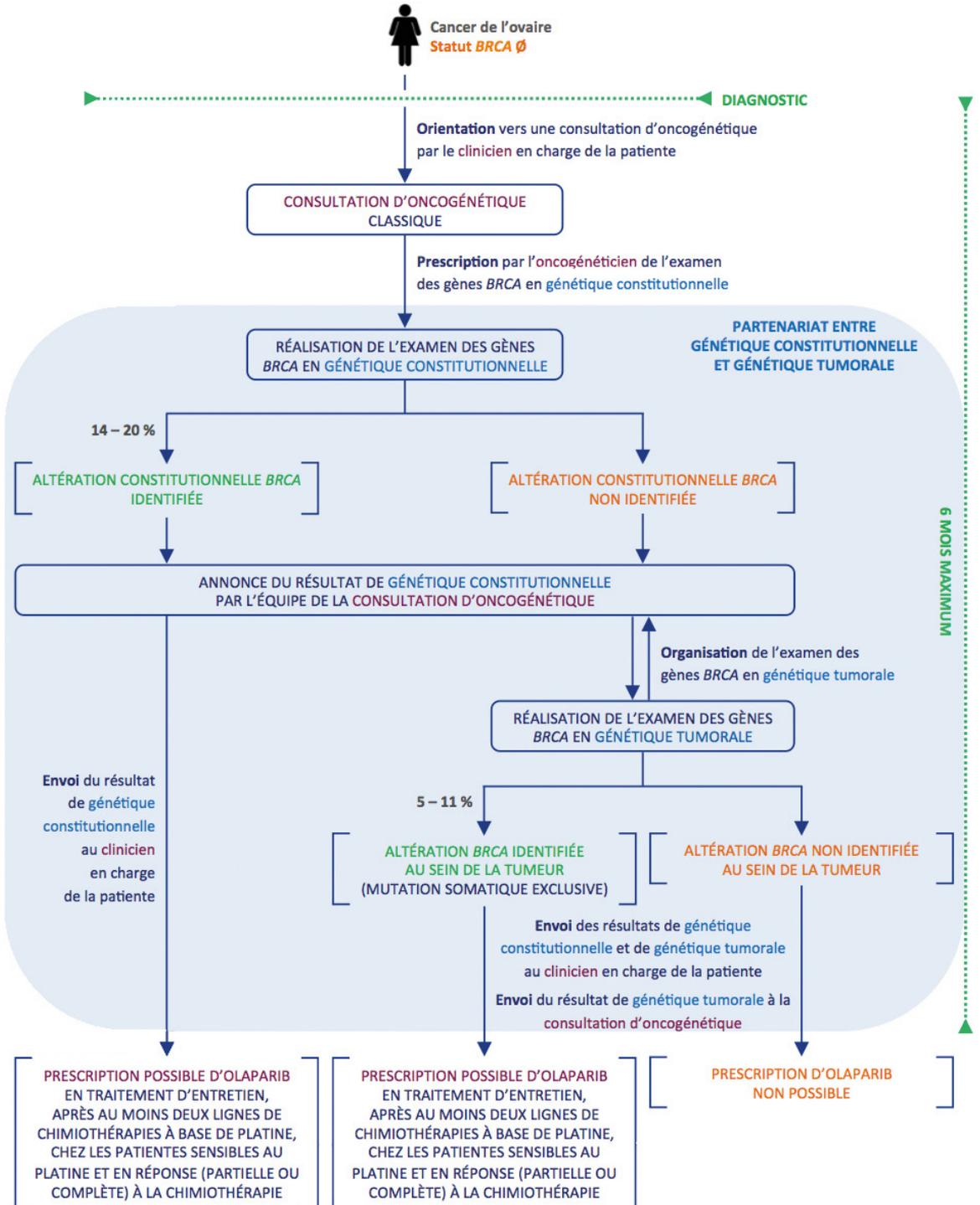
Le parcours standard en génétique oncologique devra respecter un **délai de 6 mois maximum**, de la consultation d'oncogénétique initiale, réalisée rapidement après l'établissement du diagnostic, jusqu'à l'envoi des résultats complets au clinicien en charge de la patiente.

› PARTENARIAT ENTRE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET GÉNÉTIQUE TUMORALE

Les liens devront être renforcés entre consultation d'oncogénétique, équipe de génétique constitutionnelle et équipe de génétique tumorale afin, notamment, que le **circuit des prélèvements et celui des résultats** soient gérés de manière optimale et portés à la connaissance du clinicien en charge de la patiente. S'appuyant sur l'expertise acquise et les bases des données mises en place en génétique constitutionnelle, ce partenariat contribuera en outre à interpréter la **pathogénicité des variants identifiés au sein des tumeurs**.

4. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal), HAS-ABM, février 2013, www.has-sante.fr

AU MOMENT DU DIAGNOSTIC : PARCOURS STANDARD EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE ET DONT LE STATUT *BRCA* N'EST PAS CONNU (CONSTITUTIONNEL ET TUMORAL)



4

SITUATION 2 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* DE LA PATIENTE AU MOMENT DE LA RECHUTE DU CANCER DE L'OVAIRE (STATUTS *BRCA* CONSTITUTIONNEL ET TUMORAL INCONNUS)

› INFORMATION DE LA PATIENTE ET CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Du fait de la portée familiale majeure des tests génétiques *BRCA* à mettre en œuvre, **toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute devront être orientées, systématiquement et le plus tôt possible, vers une consultation d'oncogénétique** (si celle-ci n'a pas déjà été réalisée) permettant principalement de fournir une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*.

Génétique oncologique

En situation de rechute, une procédure accélérée devra être mise en place. Elle comprendra les spécificités suivantes :

- 1 obtention d'un rendez-vous en **consultation d'oncogénétique** dans la semaine qui suit la demande du clinicien
 - Les modalités de mise en œuvre de cette consultation seront adaptées à l'état de santé de la patiente ainsi qu'à son lieu de prise en charge
- 2 **examens complets des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle et en génétique tumorale** selon une procédure accélérée
- 3 **annonce du résultat de génétique constitutionnelle par l'équipe d'oncogénétique** ayant réalisé la consultation initiale, conformément à la réglementation en vigueur⁵, avec adaptation des niveaux de dépistage/prévention pour la patiente et ses apparentés
 - Les modalités d'annonce de ce résultat seront adaptées au statut *BRCA* de la patiente, à son état de santé, à son lieu de prise en charge et à l'urgence de la prise en charge thérapeutique
- 4 **envoi des résultats de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale au clinicien en charge de la patiente**

› DÉLAIS

La durée de la chimiothérapie de 2^e ligne variant de 3 à 5 mois, cette procédure accélérée devra respecter un délai de 2 mois maximum.

› PARTENARIAT ENTRE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET GÉNÉTIQUE TUMORALE

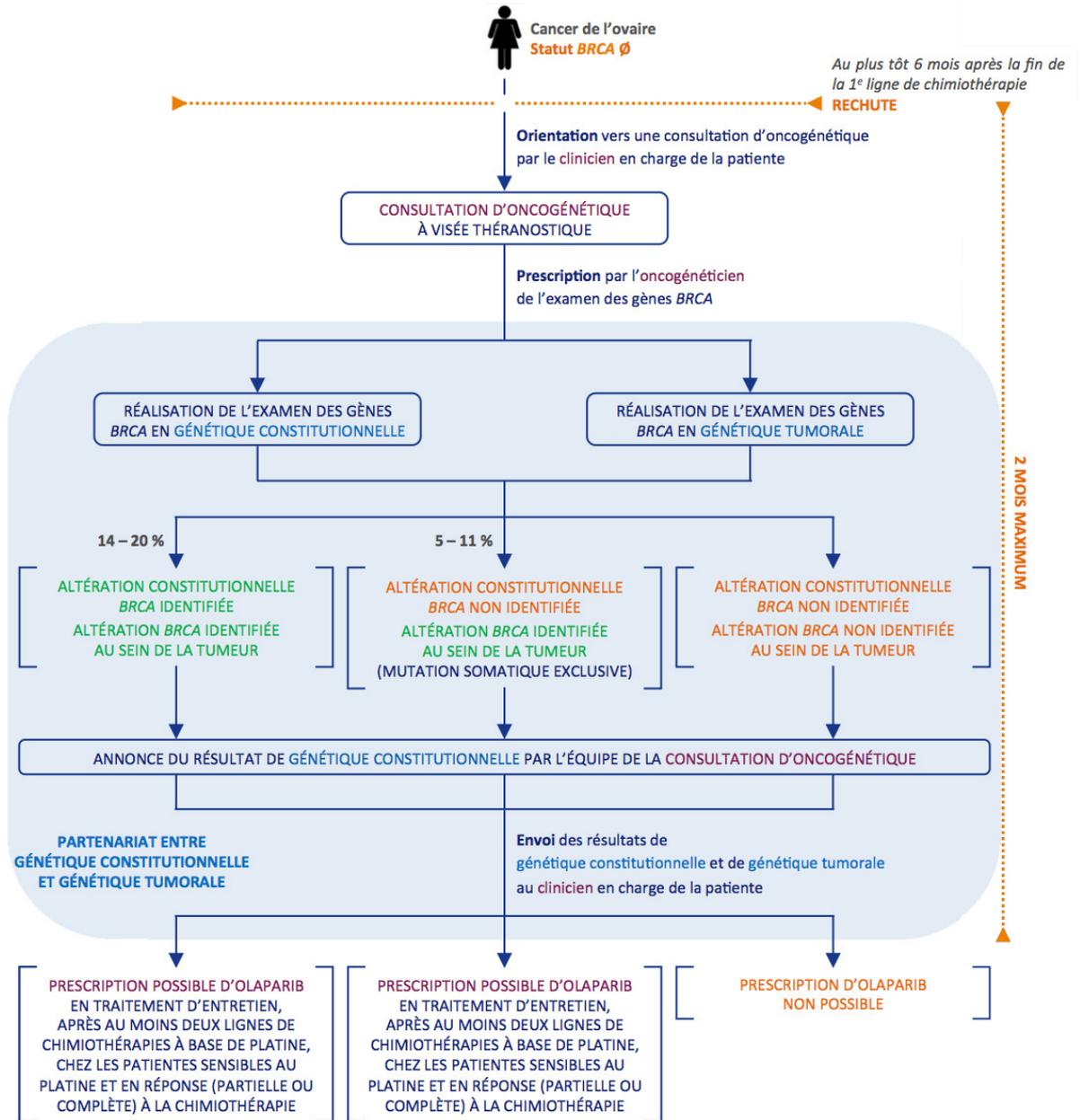
Les liens devront être renforcés entre consultation d'oncogénétique, équipe de génétique constitutionnelle et équipe de génétique tumorale afin, notamment, que le circuit des prélèvements et celui des résultats soient gérés de manière optimale et portés à la connaissance du clinicien en charge de la patiente. S'appuyant sur l'expertise acquise et les bases des données mises en place en génétique constitutionnelle, ce partenariat contribuera en outre à interpréter la pathogénicité des variants identifiés au sein des tumeurs.

› POINT DE VIGILANCE

Une procédure accélérée existe d'ores et déjà au sein du dispositif national d'oncogénétique lorsque le résultat du test génétique *BRCA* a une incidence directe sur la prise en charge thérapeutique de la patiente. Sa mise en place est donc possible mais peut conduire à une déstabilisation de la génétique oncologique si cela concerne un nombre significatif de patientes. De ce fait, une orientation vers une consultation d'oncogénétique, dès le diagnostic, de toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire est préconisée.

5. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal), HAS-ABM, février 2013, www.has-sante.fr

AU MOMENT DE LA RECHUTE : PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE ET DONT LE STATUT BRCA N'EST PAS CONNU (CONSTITUTIONNEL ET TUMORAL)



5

SITUATION 3 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* DE LA PATIENTE AU MOMENT DE LA RECHUTE DU CANCER DE L'OVAIRE (STATUT *BRCA* TUMORAL INCONNU)

› PATIENTES

Cette situation concerne des patientes ayant déjà été suivies par le dispositif national d'oncogénétique mais chez lesquelles aucune altération constitutionnelle *BRCA* n'a été identifiée.

Consultation d'oncogénétique

Dans ce contexte, l'orientation vers une consultation d'oncogénétique n'est plus nécessaire.

› GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Le clinicien en charge de la patiente prescrira directement un examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale à la recherche d'une mutation somatique exclusive *BRCA*.

› DÉLAIS

La durée de la chimiothérapie de 2^e ligne variant de 3 à 5 mois, un **délai de 2 mois maximum** devra être respecté pour réaliser l'examen.

GROUPE DE TRAVAIL

› ONCOLOGUES MÉDICAUX

- Pr Mario Campone, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes et Angers
- Dr Suzette Delalogue, Gustave Roussy, Villejuif
- Pr Pierre Kerbrat, Centre Eugène Marquis, Rennes

› ONCOGÉNÉTICIENS

- Dr Christine Lasset, Centre Léon Bérard, Lyon
- Dr Catherine Noguès, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- Pr Pascal Pujol, CHU de Montpellier

› BIOLOGISTES

- Pr Nicolas Sevenet, Institut Bergonié, Bordeaux
- Dr Dominique Vaur, Centre François Baclesse, Caen
- Pr Michel Vidaud, APHP Cochin, Paris
- Pr Karen Leroy, APHP Cochin, Paris

› PATHOLOGISTE

- Dr Pierre-Alexandre Just, APHP Cochin, Paris

› AGENCE DE BIOMÉDECINE

- Dr Pascale Lévy, Direction Procréation, Embryologie, Génétique humaines

› COORDINATION INCa

- Julien Blin, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation
- Frédérique Nowak, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

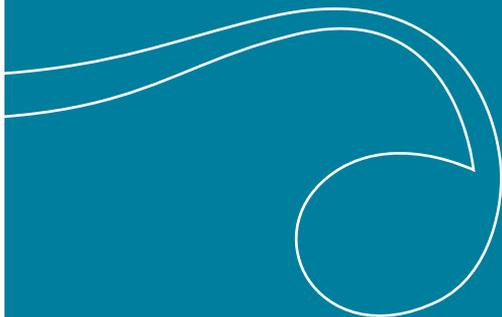
Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts, publiée sur le site de l'Institut national du cancer. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts.



Édité par l'Institut national du cancer (INCa)
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisation : INCa
Illustrations : INCa

ISBN : 978-2-37219-264-4
ISBN net : 978-2-37219-265-1

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2017



Le pronostic du cancer de l'ovaire est sombre : peu d'alternatives médicamenteuses sont disponibles pour les nouvelles patientes qui en sont atteintes chaque année et l'efficacité des anticancéreux disponibles est limitée. Dans ce contexte, il est essentiel de conforter l'accès à de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne, l'olaparib peut être prescrit en traitement d'entretien (après au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine) à des patientes sensibles au platine et porteuses d'une mutation *BRCA*.

La fréquence élevée de ces mutations dans les cancers de l'ovaire ainsi que le caractère constitutionnel de la majorité d'entre-elles confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques *BRCA* à mettre en œuvre.

Ainsi, une consultation d'oncogénétique est préconisée, dès le diagnostic initial, pour toute nouvelle patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire afin qu'elle soit informée des répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*. Cette préconisation s'applique également aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, en situation de rechute, et pour lesquelles la consultation d'oncogénétique n'a pas été réalisée.

En fonction de la situation de la patiente, trois principaux parcours en génétique oncologique conditionnant la prescription d'olaparib sont ainsi détaillés : recherche du statut *BRCA* au moment du diagnostic, d'une part, en cas de rechute, d'autre part, lorsque les statuts *BRCA* constitutionnel et tumoral sont inconnus ou si seul le statut *BRCA* tumoral est à déterminer.

