



OUTILS POUR LA PRATIQUE

INHIBITEURS DE PARP : PRÉCONISA- TIONS POUR UN PARCOURS 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

l'action 6.2 :

Conforter l'accès aux tests moléculaires

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

Ce document doit être cité comme suit : © *Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique*, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

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

Introduction	04
PARTIE 1. PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION BRCA CONSTITUTIONNELLE ET/OU TUMORALE	05
1 Situation 1 : Recherche du statut <i>BRCA</i> chez une personne malade, en l'absence de critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer	06
2 Situation 2 : Recherche du statut <i>BRCA</i> chez une personne malade présentant des critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer	08
3 Situation 3 : Recherche du statut <i>BRCA</i> tumoral chez une personne malade sans mutation constitutionnelle <i>BRCA</i> identifiée lors de son parcours antérieur en oncogénétique	09
PARTIE 2. PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION BRCA CONSTITUTIONNELLE	11
1 Situation 1 : Recherche du statut <i>BRCA</i> chez une personne malade en l'absence de critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer	12
2 Situation 2 : Recherche du statut <i>BRCA</i> chez une personne malade présentant des critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer	14
Méthodologie	16
Groupe de travail	17

INTRODUCTION

En 2014, un premier inhibiteur de PARP a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant, porteuses d'une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

Depuis cette date, la présence d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne la prescription de certains traitements. Du fait de la portée familiale majeure des tests génétiques *BRCA* à mettre en oeuvre dans ce contexte, l'Institut national du cancer a publié en janvier 2017 des préconisations pour définir le parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP¹.

Suite à l'attribution d'AMM à des inhibiteurs de PARP dans de nouvelles indications, l'Institut est amené à effectuer une mise à jour du document publié en 2017, sur la base d'un groupe de travail composé d'oncologues médicaux, d'oncogénéticiens, de biologistes, de pathologistes et d'une représentante de l'Agence de la Biomédecine.

Selon les indications, les prescriptions sont soit :

- conditionnées par la présence d'une **mutation *BRCA* tumorale et/ou constitutionnelle**;
- conditionnées par la présence d'une **mutation *BRCA* constitutionnelle**;
- non conditionnées par la présence d'une mutation.

Le type de mutation recherché a un impact fort sur l'organisation qui doit être mise en place. L'objectif de ces préconisations est donc de définir, **selon le type de mutation recherché**, l'organisation permettant d'effectuer les tests nécessaires dans un délai compatible avec le traitement des patients et de s'assurer qu'ils

disposent de toute l'information nécessaire quant aux répercussions personnelles et familiales potentielles du résultat de ces tests.

Elles sont amenées à être mises à jour lorsque de nouvelles indications, ou extensions d'indications, seront attribuées à des inhibiteurs de PARP.

Au moment de leur publication, elles concernent :

- le traitement d'entretien en monothérapie des **patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué** avec mutation des gènes *BRCA1/2* germinale et/ou somatique et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine;
- le traitement d'entretien en monothérapie des **patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère 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;
- le traitement en monothérapie des **patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique *HER2* négatif et présentant des mutations germinales *BRCA1/2***. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.

Ces préconisations nationales sont destinées aux professionnels impliqués dans le parcours de soins des personnes malades confrontées à cette situation.

1. © Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

PARTIE 1

PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE ET/OU TUMORALE

Sont concernés, au moment de la publication de ces recommandations :

- le traitement d'entretien en monothérapie des **patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué** avec mutation des gènes *BRCA1/2* germinale et/ou somatique et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ;
- le traitement d'entretien en monothérapie des **patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère 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.

Le parcours sera orienté selon l'existence ou non de critères individuels et/ou familiaux susceptibles d'évoquer une prédisposition héréditaire aux cancers. En conséquence, l'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser pour permettre notamment de retenir les critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

1

SITUATION 1 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE, EN L'ABSENCE DE CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

Le point d'entrée sera la recherche de mutation des gènes *BRCA* dans la tumeur de la personne malade (génétique tumorale) (Figure 1).

INFORMATION DE LA PERSONNE SUR LA PORTÉE FAMILIALE DES TESTS GÉNÉTIQUES *BRCA*

En interaction avec l'équipe d'oncogénétique, le clinicien apporte à la personne malade une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*.

L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser afin d'encadrer la délivrance de cette information initiale, puis de s'assurer de l'orientation de la personne malade en oncogénétique en cas d'altération *BRCA* identifiée au sein de la tumeur.

DÉLAIS

Le traitement de 1^{re} ligne retenu pouvant impacter la possibilité de prescrire un inhibiteur de PARP par la suite, l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale doit respecter un **délai de six semaines**, de la prescription initiale par l'équipe clinique à la réception du résultat par cette même équipe.

Ce délai contraint de mise à disposition du résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale nécessite que le parcours en génétique oncologique soit lancé le plus rapidement possible par l'équipe clinique, dès le diagnostic du cancer de l'ovaire.

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Dans ce contexte, le parcours en génétique oncologique comprend les étapes suivantes :

Initiation du parcours en génétique oncologique par l'équipe clinique

Dès l'annonce du diagnostic de cancer, lors de la prescription des tests tumoraux, le clinicien apporte à la personne malade une information sur la portée familiale potentielle des tests génétiques *BRCA*, la remise d'une

note d'information en attestant. Le clinicien prescrit, en génétique tumorale, un examen complet des gènes *BRCA*.

Circuit en génétique tumorale

Le laboratoire de génétique tumorale met en oeuvre l'examen complet des gènes *BRCA* et adresse, dans les meilleurs délais (6 semaines maximum), le résultat à l'équipe clinique.

Dans la mesure du possible, la phase pré-analytique doit respecter certaines conditions favorisant l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale, avec un prélèvement :

- effectué avant traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie;
- intéressant préférentiellement un site métastatique représentatif de la maladie s'il est disponible;
- sans ou avec peu d'artefacts (électrocoagulation, autolyse...);
- correctement fixé en formol tamponné; comportant une surface tumorale suffisante, avec une cellularité finale d'au moins 20 % après macrodissection éventuelle.

Seules les mutations *BRCA* de classes 4 et 5 sont rendues² ou classement équivalent comme celui issu de la base de données spécialisée BRCA-UMD³.

2. Selon la classification ACMG-AMP : [RICHARDS2015] Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants : a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Richards S et al. 2015 Genet Med 17:405-423.

3. *BRCA* Share: A Collection of Clinical *BRCA* Gene Variants. Bérout, C., Letovsky, S. I., Braastad, C. D., Caputo, S. M., Beaudoux, O., Bignon, Y. J., ... & Coulet, F. (2016). Human Mutation, 37(12), 1318-1328.

Le clinicien annonce le résultat de génétique tumorale à la personne malade. Si une mutation des gènes *BRCA* a été identifiée, il oriente systématiquement la personne malade vers l'équipe d'oncogénétique afin de programmer une consultation d'oncogénétique.

ATTENTION: le résultat de génétique tumorale ne peut ni éliminer, ni affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, ni être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial.

Circuit en génétique constitutionnelle **uniquement pour les personnes chez lesquelles une mutation *BRCA* a été identifiée au sein de la tumeur**

Le clinicien s'assure que le résultat de génétique tumorale est transmis à l'équipe d'oncogénétique partenaire.

L'équipe d'oncogénétique reçoit la personne malade en consultation et lui propose un examen ciblé *BRCA* en génétique constitutionnelle.

Le laboratoire de génétique constitutionnelle réalise l'examen ciblé *BRCA* afin de déterminer si la mutation *BRCA*, identifiée au sein de la tumeur, est retrouvée au niveau constitutionnel.

L'équipe d'oncogénétique annonce le résultat de génétique constitutionnelle à la personne malade, conformément à la réglementation en vigueur⁴.

Les mesures de prévention et de suivi pour la personne malade et ses apparentés sont adaptées au résultat de l'examen de génétique constitutionnelle.

Les modalités de mise en oeuvre de la consultation d'oncogénétique doivent être adaptées à l'état de santé de la personne et à la localisation de son établissement de soins.

ÉCHEC DE L'EXAMEN DE GÉNÉTIQUE TUMORALE

En cas d'échec de l'examen en génétique tumorale (quantité d'ADN insuffisante, échec du séquençage...), le laboratoire de génétique tumorale avertit le plus rapidement possible l'équipe clinique afin d'envisager :

- la réalisation d'un nouveau prélèvement pour renouveler l'examen;
- ou la mise en oeuvre de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle.

L'équipe clinique est alors prévenue qu'un délai supplémentaire est nécessaire pour obtenir le résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale ou en génétique constitutionnelle.

PARTENARIAT ENTRE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET GÉNÉTIQUE TUMORALE

Si les laboratoires de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale sont différents, les biologistes doivent formaliser un partenariat afin notamment d'interpréter la pathogénicité des variants identifiés au sein des tumeurs, en s'appuyant sur l'expertise acquise et les bases des données mises en place en oncogénétique.

4. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

2

SITUATION 2 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE PRÉSENTANT DES CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

PERSONNES MALADES CONCERNÉES

Cette situation concerne les personnes :

- atteintes d'un cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 70 ans;
- présentant des critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser permettant, notamment, de retenir les critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

DÉLAIS

Le traitement de 1re ligne retenu pouvant impacter la possibilité de prescrire un inhibiteur de PARP par la suite, l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale doit respecter **un délai de six semaines**, de la prescription initiale par l'équipe clinique à la réception du résultat par cette même équipe.

Ce délai contraint de mise à disposition du résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale nécessite que le parcours en génétique oncologique soit lancé le plus rapidement possible par l'équipe clinique, dès le diagnostic du cancer de l'ovaire.

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Le point d'entrée reste la recherche de mutation des gènes *BRCA* dans la tumeur de la personne malade (génétique tumorale) comme en situation 1 (figure 1), mais dans ce cas, en plus du circuit en génétique tumorale, le clinicien oriente **d'emblée et systématiquement** la personne malade vers l'équipe d'oncogénétique afin de programmer une consultation d'oncogénétique.

Deux circuits se mettent en place parallèlement, l'un en génétique tumorale en vue de la prescription éventuelle d'un inhibiteur de PARP (en tout point similaire à celui de la situation 1), l'autre en génétique constitutionnelle, afin de proposer des mesures de suivi et de prévention adaptées à la personne malade et à ses apparentés.

Le laboratoire de génétique constitutionnelle lance un examen dont la nature peut varier en fonction de la mise à disposition ou non du résultat de génétique tumorale :

- l'examen complet d'un panel de gènes est mené afin de rechercher des mutations au sein des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et/ou dans d'autres gènes pouvant expliquer les critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer (panel HBOC)⁵;
- si une mutation *BRCA* a été identifiée au préalable au sein de la tumeur, un examen ciblé est mis en oeuvre afin de rechercher cette mutation sur le plan constitutionnel.

L'équipe d'oncogénétique annonce le résultat de génétique constitutionnelle à la personne malade, conformément à la réglementation en vigueur⁶.

Les mesures de prévention et de suivi pour la personne malade et ses apparentés sont adaptées au résultat de l'examen de génétique constitutionnelle.

Les modalités de mise en oeuvre de la consultation d'oncogénétique doivent être adaptées à l'état de santé de la personne et à la localisation de son établissement de soins.

5. Dans le contexte d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, examen en génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. [MORETTA2018] The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. Moretta and al. Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):907-917.

6. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

3

SITUATION 3 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* TUMORAL CHEZ UNE PERSONNE MALADE SANS MUTATION CONSTITUTIONNELLE *BRCA* IDENTIFIÉE LORS DE SON PARCOURS ANTÉRIEUR EN ONCOGÉNÉTIQUE

PERSONNES MALADES CONCERNÉES

Cette situation concerne une personne malade chez qui il existe des critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition au cancer, pour laquelle la recherche d'une mutation constitutionnelle *BRCA* effectuée dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique n'a pas permis d'identifier de mutation.

Dans ce contexte, la mise en oeuvre d'une consultation d'oncogénétique n'est plus nécessaire, sauf dans deux cas :

- de nouveaux événements familiaux amènent à reconsidérer le niveau de risque;
- des explorations complémentaires en génétique constitutionnelle peuvent être proposées sur d'autres gènes.

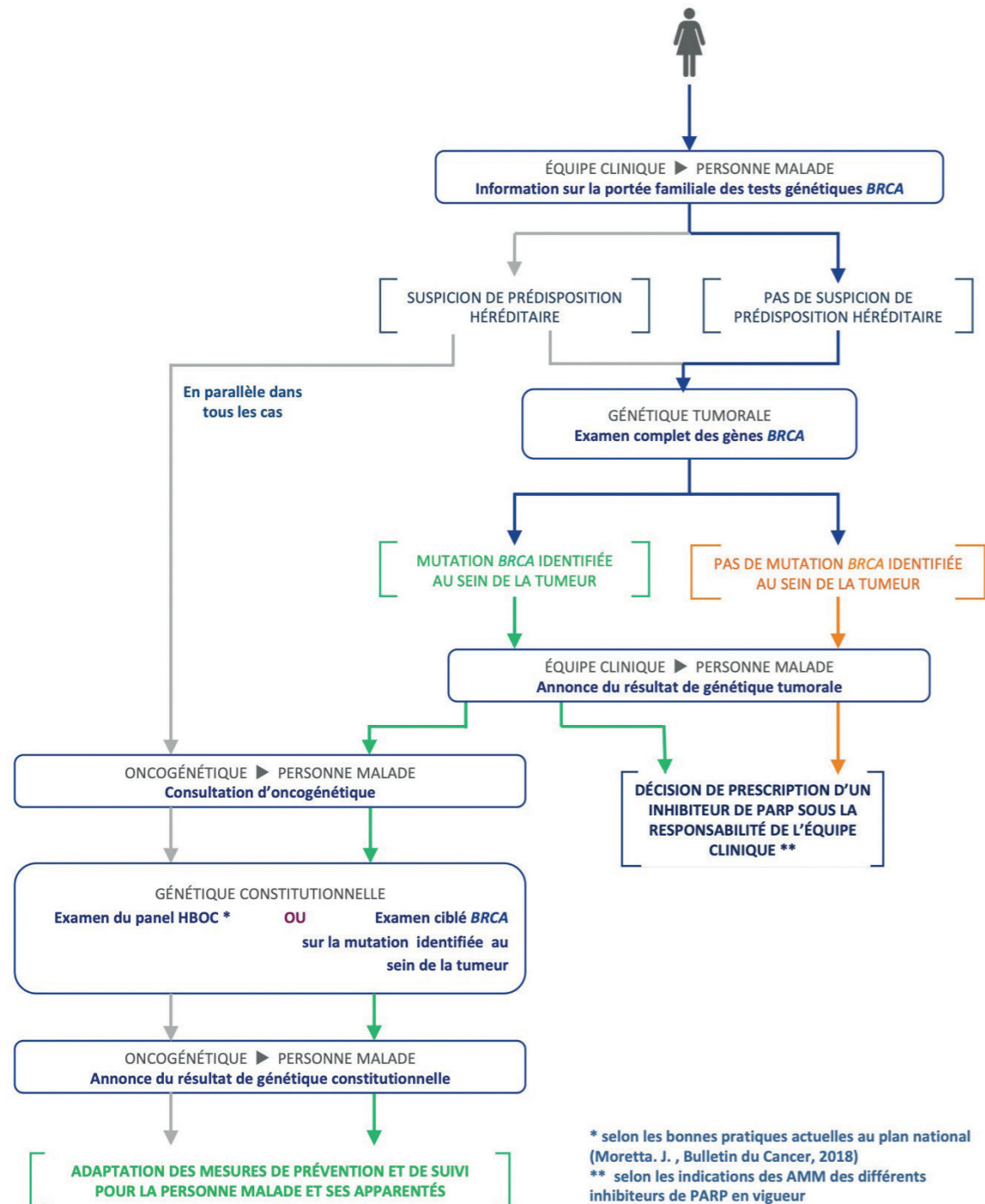
DÉLAIS

Le traitement de 1re ligne retenu pouvant impacter la possibilité de prescrire un inhibiteur de PARP par la suite, l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale doit respecter **un délai de six semaines**, de la prescription initiale par l'équipe clinique à la réception du résultat par cette même équipe.

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Le clinicien prescrit un examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale à la recherche d'une mutation somatique exclusive *BRCA*.

FIGURE 1. PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE ET/OU TUMORALE



PARTIE 2

PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE

Est concerné, au moment de la publication de ces recommandations :

- le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique *HER2* négatif et présentant des mutations germinales *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.

Le parcours sera orienté selon l'existence ou non de critères individuels et/ou familiaux susceptibles d'évoquer une prédisposition héréditaire aux cancers. En conséquence, l'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser permettant, notamment, de retenir les critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

1

SITUATION 1 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE EN L'ABSENCE DE CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

INFORMATION DE LA PERSONNE SUR LA PORTÉE FAMILIALE DES TESTS GÉNÉTIQUES *BRCA*

En interaction avec l'équipe d'oncogénétique, le clinicien apporte à la personne malade (atteinte d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ ou RH-, *HER2*-) une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques *BRCA*.

L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser afin d'encadrer la délivrance de cette information initiale, puis de s'assurer de l'orientation de la personne malade en oncogénétique en cas d'altération *BRCA* identifiée au sein de la tumeur.

DÉLAIS

En situation standard, l'examen complet des gènes *BRCA* doit respecter un **délai de neuf semaines**, de la prescription initiale par l'équipe clinique à la réception du résultat par cette même équipe.

Si la personne malade est au-delà de la 1^{re} ligne de traitement, **le délai est réduit à 4 semaines** afin de ne pas manquer la fenêtre d'opportunité pour prescrire un inhibiteur de PARP.

Ce délai contraint de mise à disposition du résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* nécessite que l'équipe clinique initie le parcours en génétique oncologique le plus rapidement possible, dès le diagnostic (cancer du sein métastatique triple négatif) ou dès hormonorésistance (cancer du sein métastatique RH+ *HER2*-).

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Dans ce contexte, le parcours en génétique oncologique comprend les étapes suivantes.

Initiation du parcours en génétique oncologique par l'équipe clinique

Le clinicien apporte à la personne malade une information sur la portée familiale des tests génétiques *BRCA*, la remise d'une note d'information en attestant. Le clinicien prescrit, en génétique tumorale, un examen complet des gènes *BRCA*.

Circuit en génétique tumorale

Le laboratoire de génétique tumorale met en oeuvre l'examen complet des gènes *BRCA* et adresse, dans les meilleurs délais, le résultat à l'équipe clinique.

Dans la mesure du possible, la phase pré-analytique doit respecter certaines conditions favorisant l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale, avec un prélèvement :

- effectué avant traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie ;
- intéressant préférentiellement un site métastatique représentatif de la maladie s'il est disponible ;
- sans ou avec peu d'artefacts (électrocoagulation, autolyse...) ;
- correctement fixé en formol tamponné ; comportant une surface tumorale suffisante, avec une cellularité finale d'au moins 20 % après macrodissection éventuelle.

Seules les mutations *BRCA* de classes 4 et 5 sont rendues⁷ ou classement équivalent comme celui issu de la base de données spécialisée BRCA-UMD⁸.

Le clinicien annonce le résultat de génétique tumorale à la personne malade. Si une mutation *BRCA* a été identifiée, il oriente systématiquement la personne malade vers l'équipe d'oncogénétique afin de programmer, de façon urgente, une consultation d'oncogénétique.

ATTENTION : le résultat de génétique tumorale ne peut ni éliminer, ni affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, ni être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial.

Circuit urgent en génétique constitutionnelle uniquement pour les personnes chez lesquelles une mutation *BRCA* a été identifiée au sein de la tumeur

Le clinicien s'assure que le résultat de génétique tumorale est transmis à l'équipe d'oncogénétique partenaire.

L'équipe d'oncogénétique reçoit en urgence la personne malade en consultation et lui propose un examen ciblé *BRCA* en génétique constitutionnelle.

Le laboratoire de génétique constitutionnelle réalise l'examen ciblé *BRCA* afin de déterminer si la mutation *BRCA* identifiée au sein de la tumeur est retrouvée sur le plan constitutionnel.

L'équipe d'oncogénétique annonce le résultat de génétique constitutionnelle à la personne malade, conformément à la réglementation en vigueur⁹, et transmet le résultat à l'équipe clinique.

Les mesures de prévention et de suivi pour la personne malade et ses apparentés sont adaptées au résultat de l'examen de génétique constitutionnelle.

Les modalités de mise en oeuvre de la consultation d'oncogénétique doivent être adaptées à l'état de santé de la personne et à la localisation de son établissement de soins.

REMARQUE : en fonction des organisations locales, le circuit peut se faire exclusivement en génétique constitutionnelle si les équipes cliniques et d'oncogénétique ainsi que les laboratoires de génétique constitutionnelle et tumorale estiment que c'est le circuit le plus adapté pour répondre à la demande dans les délais impartis.

ÉCHEC DE L'EXAMEN DE GÉNÉTIQUE TUMORALE

En cas d'échec de l'examen en génétique tumorale (quantité d'ADN insuffisante, échec du séquençage...), le laboratoire de génétique tumorale avertit le plus rapidement possible l'équipe clinique afin d'envisager :

- la réalisation d'un nouveau prélèvement pour renouveler l'examen ;
- ou la mise en oeuvre de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle.

L'équipe clinique est alors prévenue qu'un délai supplémentaire est nécessaire pour obtenir le résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* en génétique tumorale ou en génétique constitutionnelle.

PARTENARIAT ENTRE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET GÉNÉTIQUE TUMORALE

Si les laboratoires de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale sont différents, les biologistes doivent formaliser un partenariat afin, notamment, d'interpréter la pathogénicité des variants identifiés au sein des tumeurs, en s'appuyant sur l'expertise acquise et les bases des données mises en place en oncogénétique.

7. Selon la classification ACMG-AMP : [RICHARDS2015] Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants : a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Richards S et al. 2015 Genet Med 17:405-423.

8. *BRCA* Share: A Collection of Clinical *BRCA* Gene Variants. Bérout, C., Letovsky, S. I., Braastad, C. D., Caputo, S. M., Beaudoux, O., Bignon, Y. J., ... & Coulet, F. (2016). Human Mutation, 37(12), 1318-1328.

9. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

2

SITUATION 2 : RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE PRÉSENTANT DES CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

PERSONNES MALADES CONCERNÉES

Cette situation concerne les personnes :

- atteintes d'un cancer du sein, dont le cancer primitif a été diagnostiqué avant 35 ans;
- atteintes d'un cancer du sein, dont le cancer primitif triple négatif a été diagnostiqué avant 50 ans;
- présentant des critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser permettant, notamment, de retenir les critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

DÉLAIS

En situation standard, l'examen complet des gènes *BRCA* doit respecter un délai de neuf semaines, de la prescription initiale par l'équipe clinique à la réception du résultat par cette même équipe.

Si la personne malade est au-delà de la 1^{re} ligne de traitement, le délai est réduit à 4 semaines afin de ne pas manquer la fenêtre d'opportunité pour prescrire un inhibiteur de PARP.

Ce délai contraint de mise à disposition du résultat de l'examen complet des gènes *BRCA* nécessite que l'équipe clinique initie le parcours en génétique oncologique le plus rapidement possible, dès le diagnostic (cancer du sein métastatique triple négatif) ou dès hormonorésistance (cancer du sein métastatique RH+ *HER2*-).

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

Dans ce cas, en plus du circuit en génétique tumorale décrit dans la situation 1, le clinicien oriente d'emblée et systématiquement la personne malade vers l'équipe d'oncogénétique afin de programmer une consultation d'oncogénétique.

Deux circuits se mettent en place parallèlement, l'un en génétique tumorale, l'autre en génétique constitutionnelle. Un résultat négatif de génétique tumorale permet d'établir l'absence d'une mutation de *BRCA* en vue de l'accès à un inhibiteur de PARP. Les mesures de prévention et de suivi pour la personne malade et ses apparentés sont adaptées au résultat de l'examen de génétique constitutionnelle. De plus, en cas d'identification d'une mutation *BRCA* constitutionnelle, un traitement par inhibiteur de PARP peut être envisagé, sous la responsabilité de l'équipe clinique.

La prescription d'un inhibiteur de PARP dépendant de la présence d'une mutation constitutionnelle, la détection d'une mutation *BRCA* tumorale, rend la consultation en oncogénétique urgente.

Le laboratoire de génétique constitutionnelle lance un examen dont la nature peut varier en fonction de la mise à disposition ou non du résultat de génétique tumorale :

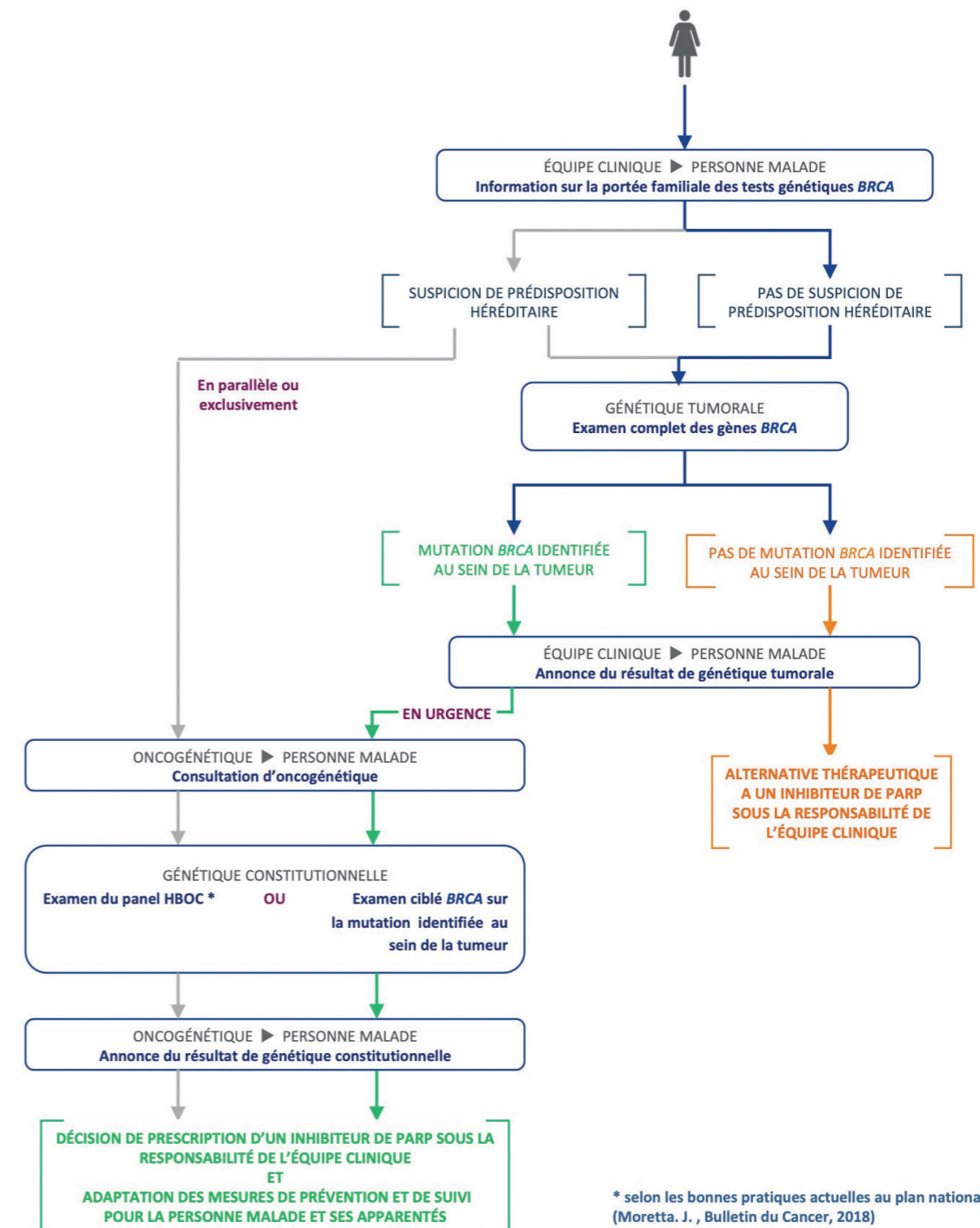
- l'examen complet d'un panel de gènes est mené afin de rechercher des mutations au sein des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et/ou dans d'autres gènes pouvant expliquer les critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer (panel HBOC)¹⁰;
- si une mutation *BRCA* a été identifiée au préalable au sein de la tumeur, un examen ciblé est mis en oeuvre afin de rechercher cette mutation sur le plan constitutionnel.

L'équipe d'oncogénétique annonce le résultat de génétique constitutionnelle à la personne malade, conformément à la réglementation en vigueur¹¹.

REMARQUE : en fonction des organisations locales, le circuit peut se faire exclusivement en génétique constitutionnelle si les équipes cliniques et d'oncogénétique, ainsi que les laboratoires de génétique

constitutionnelle et tumorale estiment que c'est le circuit le plus adapté pour répondre à la demande dans les délais impartis.

FIGURE 2. PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE



* selon les bonnes pratiques actuelles au plan national (Moretta, J., Bulletin du Cancer, 2018)

10. Dans le contexte d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, examen en génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. [MORETTA2018] The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. Moretta and al. Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):907-917.

11. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

MÉTHODOLOGIE

Ce document est un avis d'expert. C'est une mise à jour et une extension au cancer du sein du document « Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

Le groupe de travail s'est réuni trois fois en 2018 et 2019. Les réflexions ont été menées en se basant sur un corpus bibliographique pour le contexte, la réglementation d'utilisation des inhibiteurs de PARP en vigueur ainsi que sur l'expertise des membres du groupe de travail, sur le plan scientifique, clinique et dans l'organisation des soins.

GROUPE DE TRAVAIL

ONCOLOGUES MÉDICAUX

- **Pr Mario Campone**, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes et Angers
- **Dr Suzette Delaloge**, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr Audrey Mailliez**, Centre Oscar Lambret, Lille

ONCOGÉNÉTICIENS

- **Dr Christine Lasset**, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr Catherine Noguès**, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

BIOLOGISTES (GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET/OU GÉNÉTIQUE TUMORALE)

- **Pr Karen Leroy**, APHP Cochin, Paris
- **Dr Alexandra Lespagnol**, CHU de Rennes
- **Pr Nicolas Sevenet**, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr Dominique Vaur**, Centre François Baclesse, Caen

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; jusqu'au mois d'avril 2019.
- **Aurélien Krol**, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation; à partir du mois d'avril 2019.
- **Frédérique Nowak**, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation.



Chaque expert a renseigné une déclaration d'intérêts, publiée sur le site DPI-SANTE. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts.

Au titre de l'article L.1415-2 du code de la santé publique, l'Institut national du cancer a dans ses missions :

- « 1. L'observation et l'évaluation du dispositif de lutte contre le cancer, en s'appuyant notamment sur les professionnels et les industries de santé ainsi que leur représentant des usagers;
- 6. Le Développement et le suivi d'actions communes entre opérateurs publics et privés en cancérologie dans les domaines de la prévention, de l'épidémiologie, du dépistage, de la recherche, de l'enseignement, des soins et de l'évaluation ».

Pour identifier les innovations, apprécier leur apport, et envisager leur impact sur le système de santé, l'Institut rencontre régulièrement les laboratoires français et étrangers afin d'accompagner le développement des innovations pour les patients.

Ainsi, l'Institut a rencontré fin 2018 et début 2019 des représentants du laboratoire AstraZeneca, titulaire d'une Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUC) octroyée le 11 mars 2019 pour sa spécialité pharmaceutique LYNPARZA (Olaparib).



En 2014, un premier inhibiteur de PARP a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant, porteuses d'une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

La présence d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne la prescription de certains traitements. Du fait de la portée familiale majeure des tests génétiques *BRCA* à mettre en œuvre dans ce contexte, l'Institut national du cancer a publié en janvier 2017 des préconisations pour définir le parcours en génétique oncologique des personnes atteintes d'un cancer de l'ovaire potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP.

Suite à l'attribution d'AMM à des inhibiteurs de PARP dans de nouvelles indications (dans le traitement de certains cancers de l'ovaire et du sein notamment), l'Institut est amené à effectuer une mise à jour du document publié en 2017.

Selon les indications, les prescriptions sont soit :

- conditionnées par la présence d'une mutation *BRCA* tumorale et/ou constitutionnelle ;
- conditionnées par la présence d'une mutation *BRCA* constitutionnelle ;
- non conditionnées par la présence d'une mutation *BRCA*.

Le type de mutation recherché a un impact fort sur l'organisation qui doit être mise en place. L'objectif de ces préconisations est donc de définir, selon le type de mutation recherché, l'organisation permettant d'effectuer les tests nécessaires dans un délai compatible avec le traitement des patients et de s'assurer qu'ils disposent de toute l'information nécessaire quant aux répercussions personnelles et familiales potentielles du résultat de ces tests.

