

GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE, GÉNÉTIQUE TUMORALE : UNE NOUVELLE ÈRE



ENJEUX THÉRANOSTIQUES ET ORGANISATION

AUDREY MAILLIEZ

CENTRE OSCAR LAMBRET, LILLE



Liens d'intérêt

- Astra Zeneca
- DAIICHI-SANKYO
- Exact Sciences
- GSK
- Lilly
- Menarini
- MSD
- Novartis
- Pfizer
- Pierre Fabre
- Roche
- Seagen

PLAN

Génétique oncologique et cancer du sein

Modalités d'accès au statut mutationnel BRCA1 ou 2

En pratique



GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE ET CANCER DU SEIN

GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

- Indication d'analyse constitutionnelle ciblée sur une anomalie dont la présence conditionne la prescription d'un traitement

Analyse constitutionnelle BRCA1 et 2 en vue de la prescription d'inhibiteur de PARP

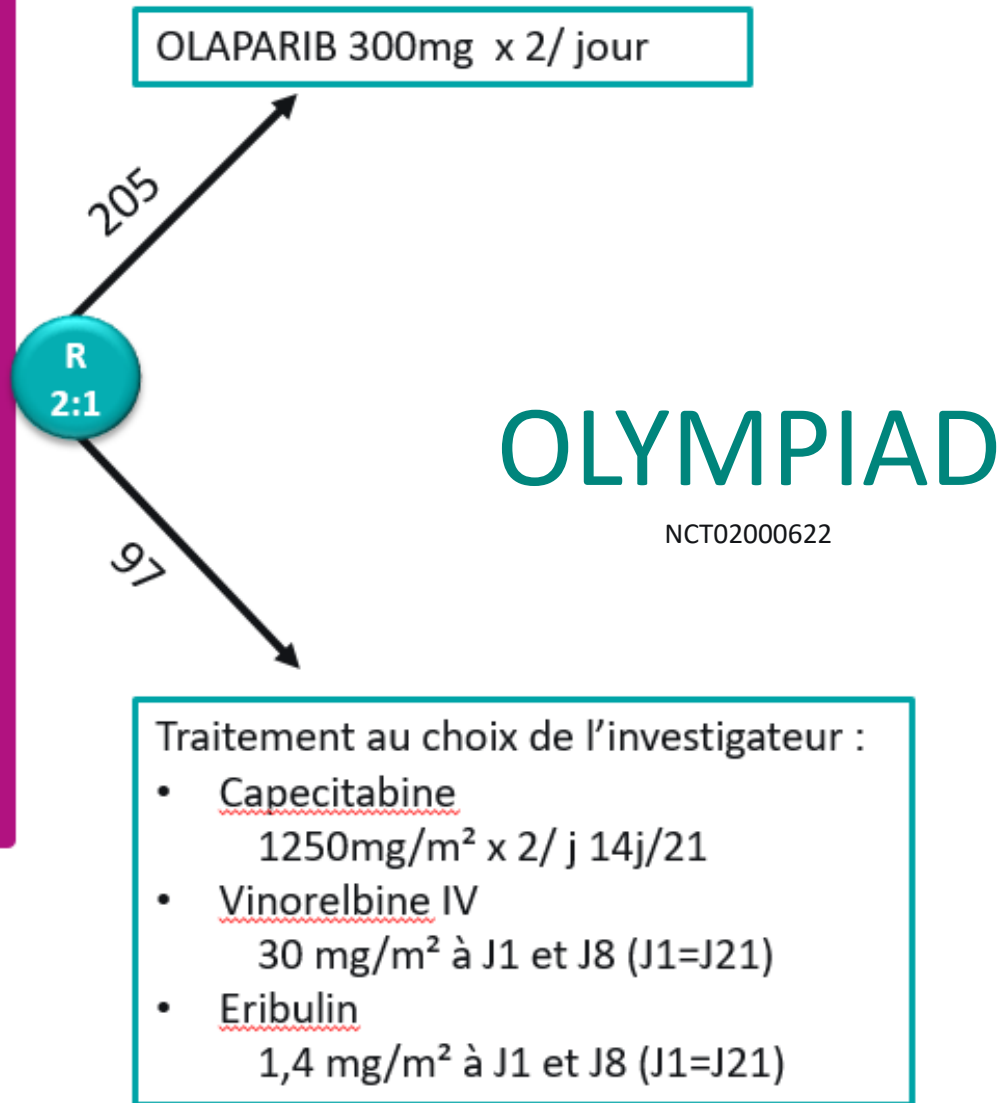
➤ Indication *THÉRANOSTIQUE*

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

- Cancer sein HER2 négatif métastatique
- RE pos ou RP pos ou triple négatif
- Mutation germinale BRCA
- CT (néo)adjuvante par Anthracyclines et Taxanes
- Si RH positifs,
 - au moins une ligne d'hormonothérapie adjuvante ou métastatique
- ≤2 lignes de Chimiothérapie (CT) métastatiques
- Si traitement antérieur par Sels de Platine
 - Progression > 12 mois après Sels de Platine en (neo)adjuvant
 - Pas de progression sous Sels de Platine en métastatique

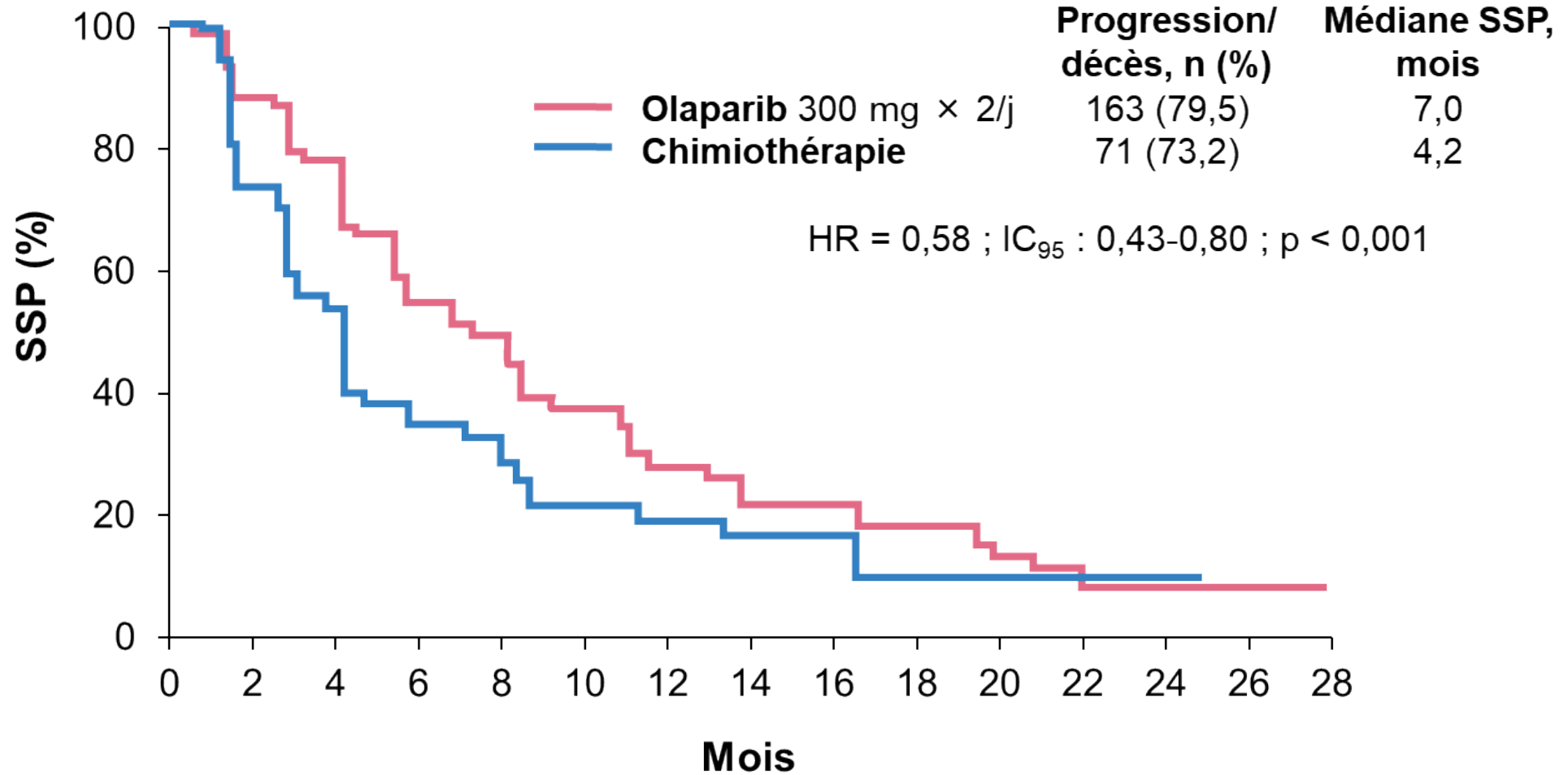
Stratification

- Chimiothérapie métastatique antérieure : Oui vs Non ,
- Statut RH : RH positifs vs Triple Négatif,
- Traitement antérieur par Sels de Platine Oui vs Non



OLYMPIAD

Survie sans progression (critère principal)



Patients, n

—	205	177	154	107	94	69	40	23	21	11	4	3	2	1	0
—	97	63	44	25	21	11	8	4	4	1	1	1	1	0	0

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

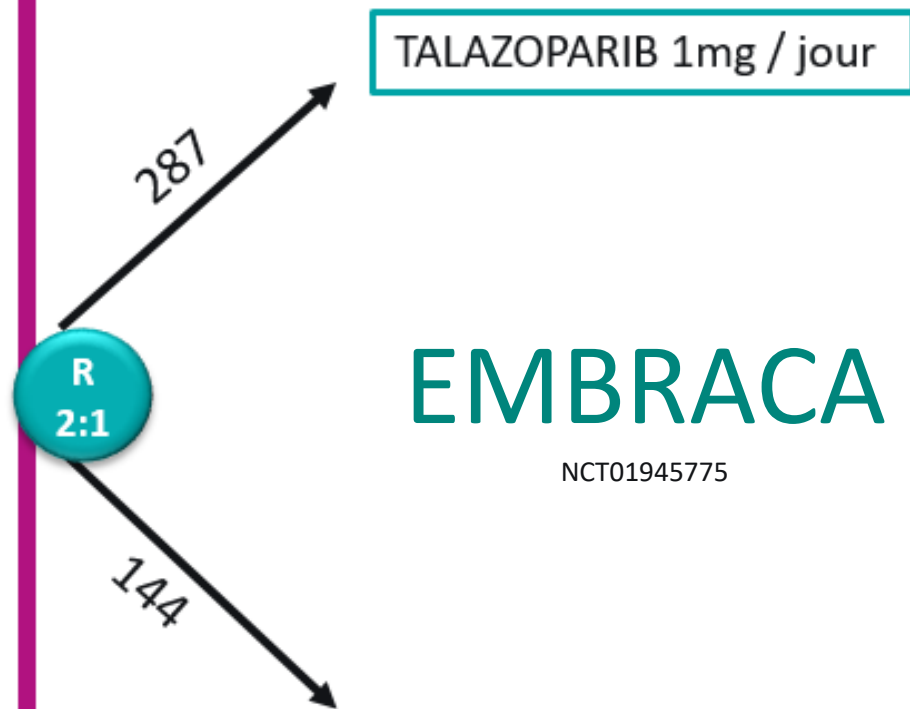
- Cancer sein HER2 négatif métastatique
- RE pos ou RP pos ou triple négatif
- Mutation germinale BRCA

- CT (néo)adjuvante par Anthracyclines et/ou Taxanes
- Si RH positifs,
 - **Pas de limite de lignes d'HT**

- **≤3** lignes de Chimiothérapie (CT) métastatiques
- Si traitement antérieur par Sels de Platine
 - Progression **> 6 mois** après Sels de Platine en (neo)adjuvant
 - Pas de progression sous Sels de Platine en métastatique

Stratification

- Nb de Chimiothérapie métastatique antérieure : 0 vs 1-3,
- Statut RH : RH positifs vs Triple Négatif,
- **Métastases du SNC Oui vs Non**

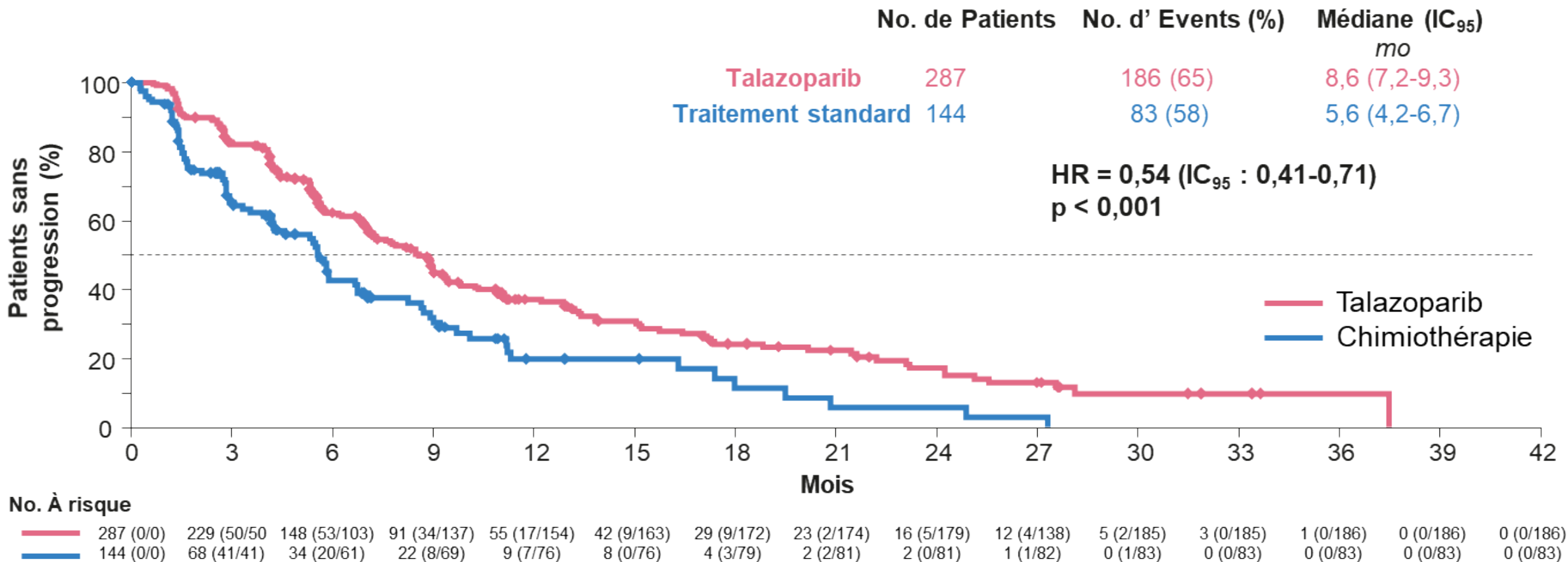


Traitement au choix de l'investigateur :

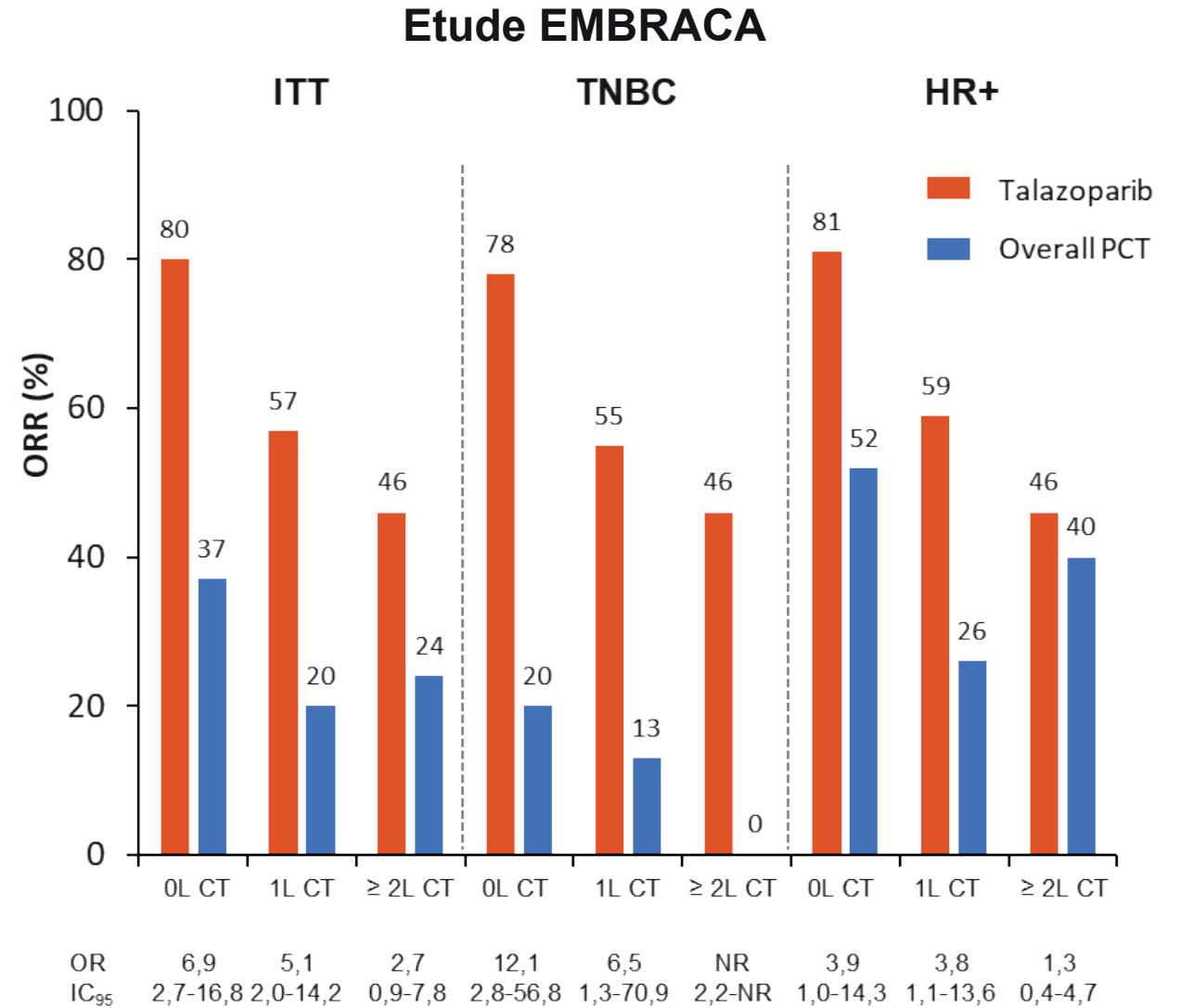
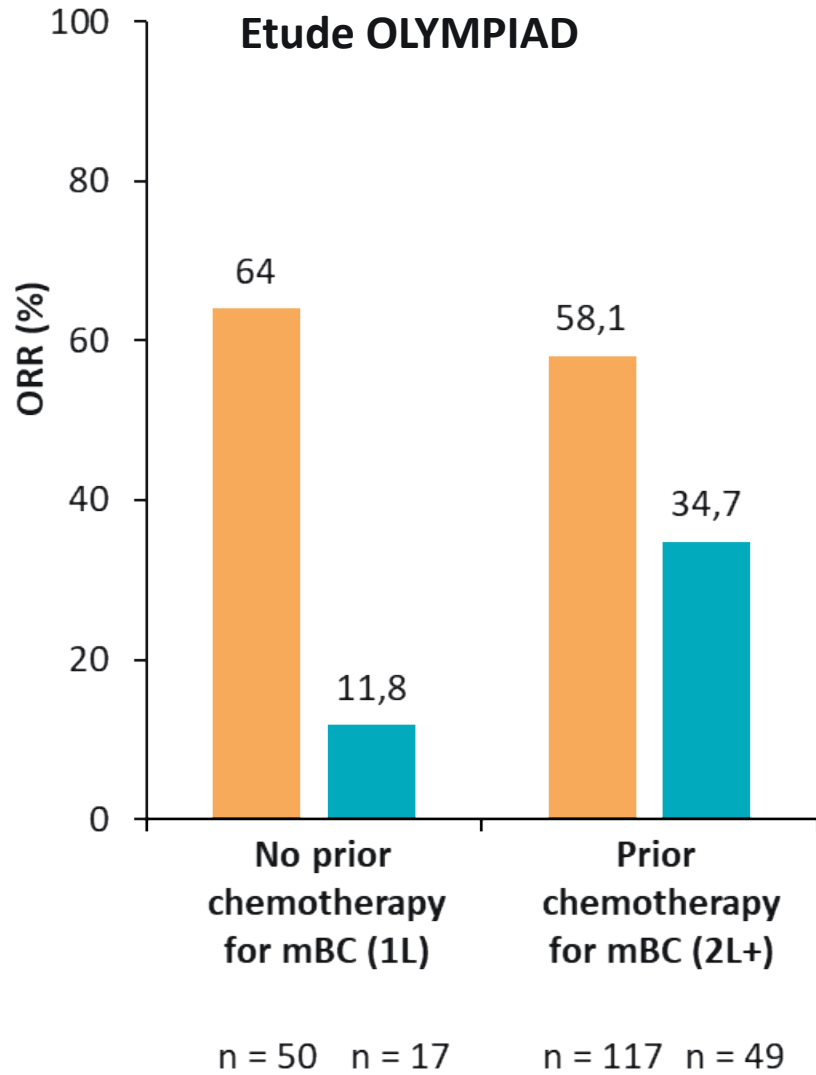
- Capecitabine,
- Vinorelbine
- Eribulin
- **Gemcitabine**

EMBRACA

Survie sans progression (critère principal)



INTRODUCTION PRÉCOCE DES INHIBITEURS DE PARP



Robson, Supplementary Appendix. N Engl J Med. 2017

Ettl, J Clin Oncol 2019 (suppl; abstr 1071)

QUELLE TEMPORALITÉ POUR L'ANALYSE AU STADE MÉTASTATIQUE ?

AMM OLAPARIB ET TALAZOPARIB

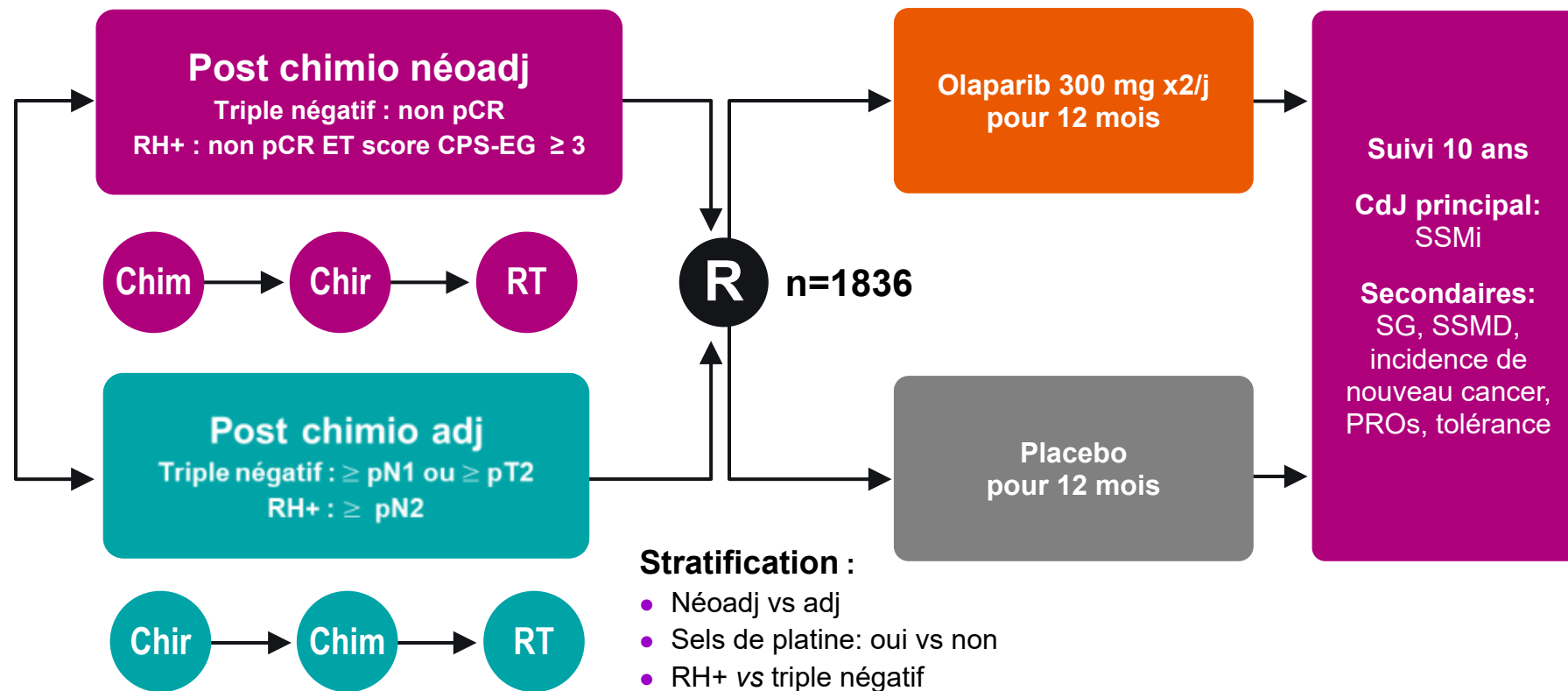
- ✓ en monothérapie
- ✓ cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif
- ✓ mutations germinales BRCA1/2
- ✓ Traitement antérieur par une anthracycline et/ou un taxane en situation (neo)adjuvante, localement avancée ou métastatique,
- ✓ Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH) positifs doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie

ADRESSAGE SYSTÉMATIQUE
EN CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE
DÈS LE DÉBUT DU PARCOURS DE SOINS MÉTASTATIQUE

**Objectif = Mise à disposition du résultat
pour la prescription d'inhibiteur de PARP
(Olaparib ou Talazoparib)**

CANCER DU SEIN PRÉCOCE ETUDE OLYMPIA

- Cancer du sein HER2 négatif à haut risque avec mutation germinale de BRCA1 ou 2
- Après chimio (néo)adjuvante au moins 6 cycles avec anthracycline et/ou taxanes
- ECOG 0-1
- Pas de dysfonction d'organe



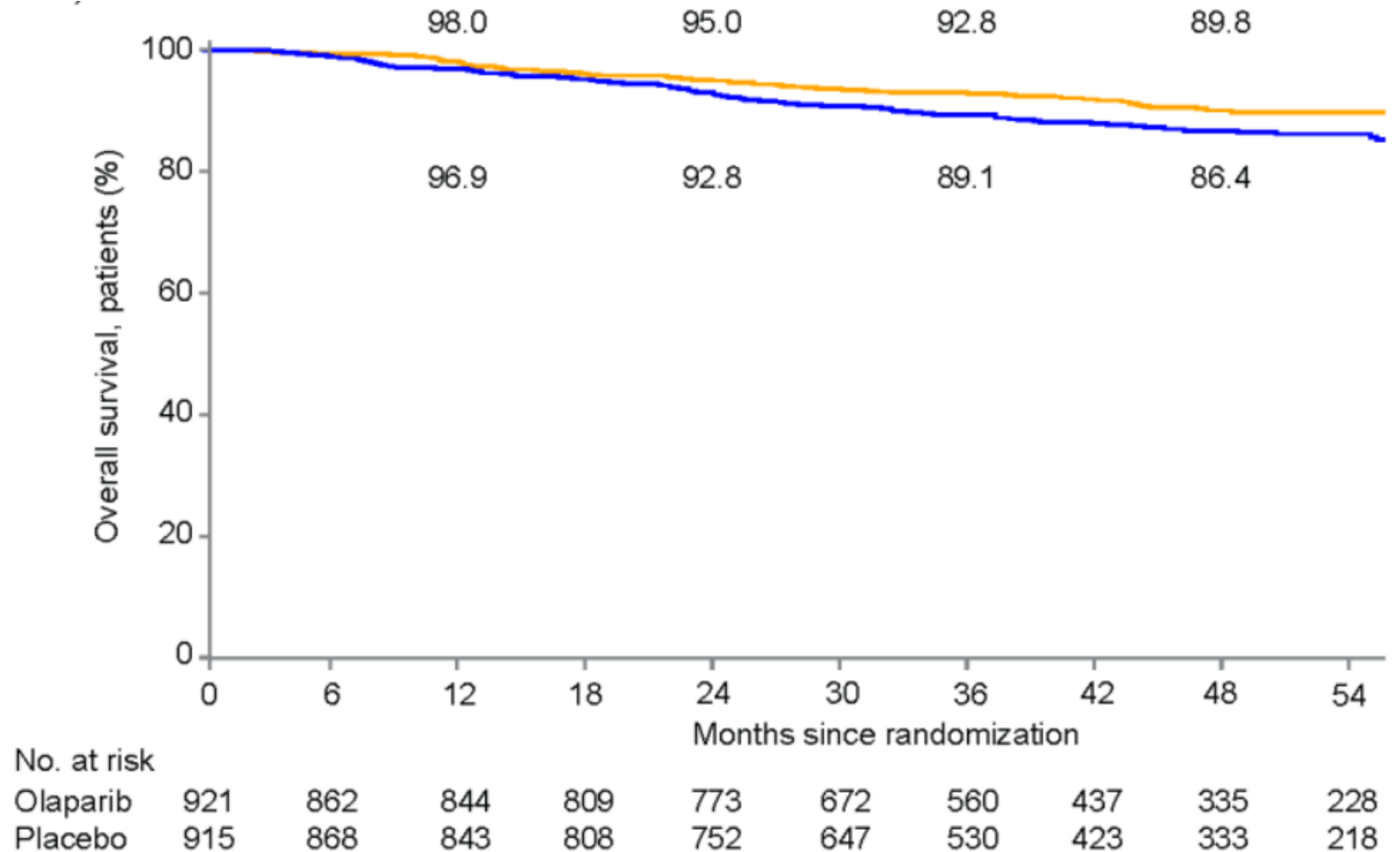
SSMi : Survie sans maladie invasive ; SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans métastases à distance ; PROs : critères rapportés par les patients

CANCER DU SEIN PRÉCOCE

ETUDE OLYMPIA AMÉLIORATION DE LA SURVIE GLOBALE

- Olaparib : 75 décès
- Placebo : 109 décès
- Différence taux SG 4 ans
3.4% (95% CI, -0.1 à 6.8%)
- Différence taux SG 3 ans
3.8% (95% CI, 0.9 à 6.6%)

HR Stratifié 0.68 (98.5% CI, 0.47 à 0.97)
p = 0.009

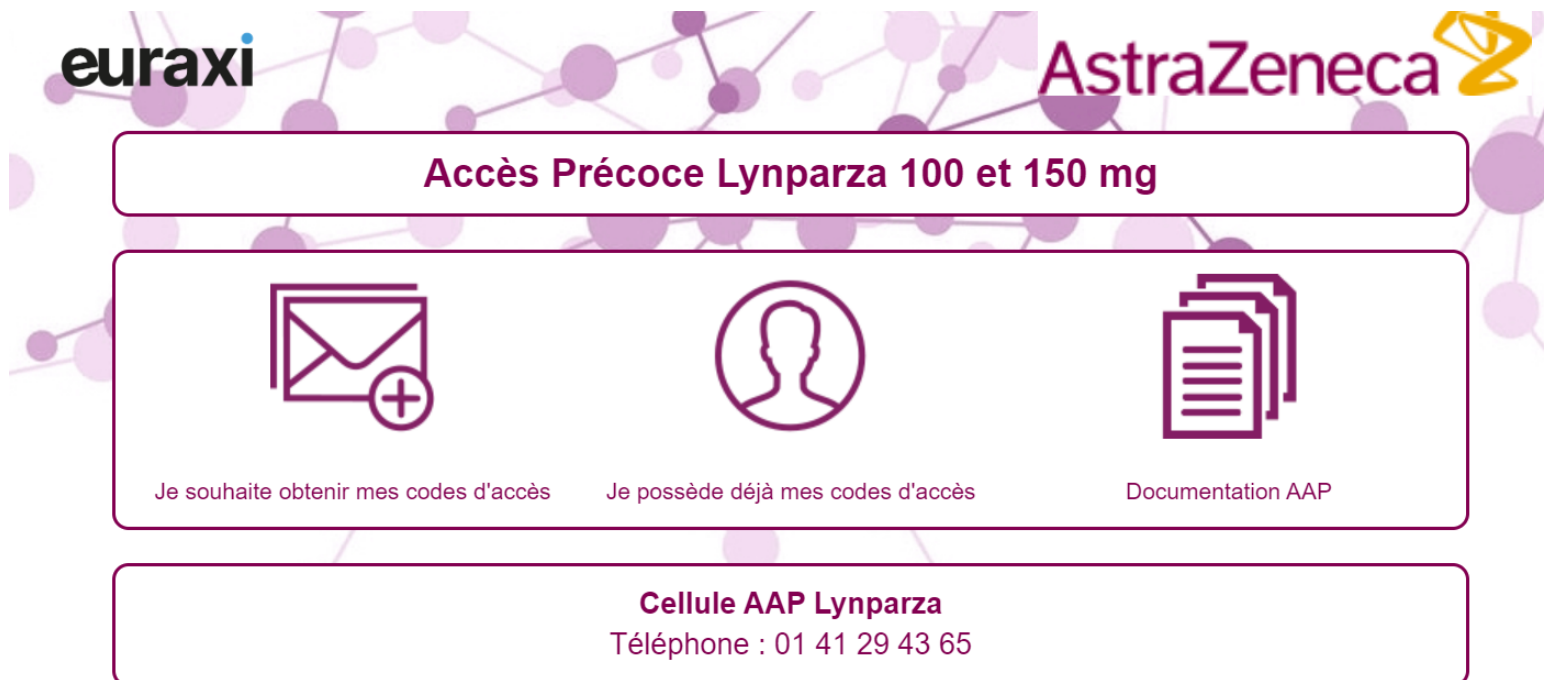


CANCER DU SEIN PRÉCOCE

- **Autorisation Accès précoce Olaparib :**




- ✓ en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif
 - ✓ et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2,
 - ✓ qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

[AAP \(accesprecoce-lynparza-olympia.fr\)](https://www.accesprecoce-lynparza-olympia.fr)



euraxi **AstraZeneca**

Accès Précoce Lynparza 100 et 150 mg

Je souhaite obtenir mes codes d'accès Je possède déjà mes codes d'accès Documentation AAP

Cellule AAP Lynparza
Téléphone : 01 41 29 43 65

QUELLE TEMPORALITÉ POUR L'ANALYSE AU STADE PRÉCOCE ?

- En situation néoadjuvante
- En situation adjuvante
 - Le temps de la chimiothérapie
 - Au moins 20 – 24 semaines
- En Adjuvant Post Néoadjuvant
 - Le temps de la radiothérapie
 - Au moins 4-6 semaines

**Objectif = Mise à disposition du résultat
pour la prescription d'Olaparib
*entre 2 et 12 semaines
après la fin du traitement local***



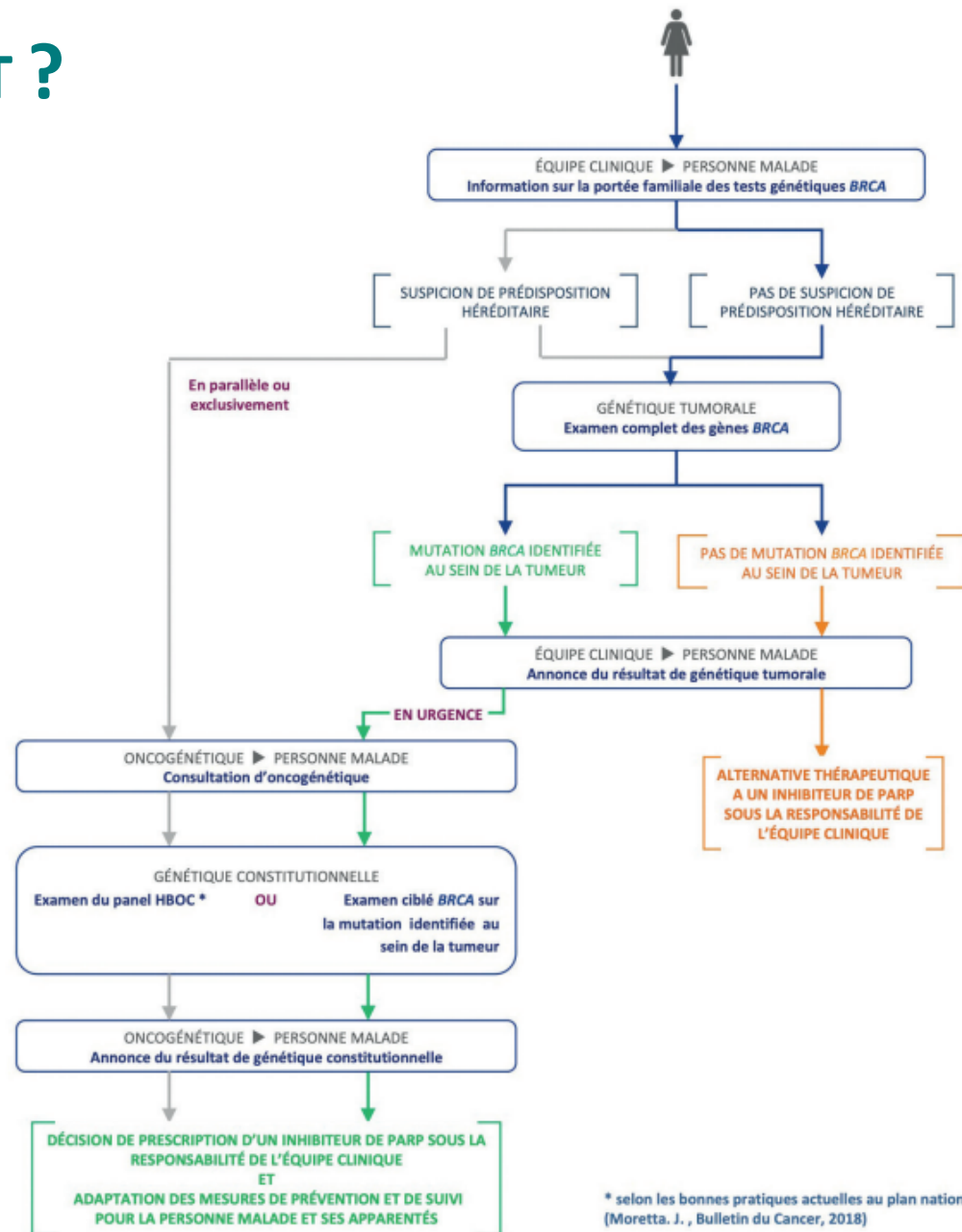
ORGANISATION DES ANALYSES BRCA À VISÉE THÉRANOSTIQUE



INHIBITEURS DE PARP : PRÉCONISATIONS POUR UN PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE

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

QUEL CIRCUIT ?



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

QUEL CIRCUIT ? ANALYSE CONSTITUTIONNELLE VS ANALYSE TUMORALE

	Analyse constitutionnelle BRCA	Analyse tumorale BRCA
	Détecte uniquement les anomalies constitutionnelles (héréditaires)	Les anomalies détectées peuvent être des anomalies constitutionnelles
ECHANTILLON	Sang <ul style="list-style-type: none">• Très faible taux d'échec• Détecte l'ensemble des altérations	Echantillon tumoral <ul style="list-style-type: none">• Taux d'échec plus important• Selon les plateformes, certaines altérations complexes peuvent ne pas être identifiées
CIRCUIT	Circuit oncogénétique en place Filière prioritaire opérationnelle	Circuit <ul style="list-style-type: none">• Anapath local• Anapath central• Biologie moléculaire
IMPLICATIONS	Signature consentement éclairé Information à la parentèle	Les mutations identifiées peuvent être constitutionnelles → cs d'oncogénétique pour analyse constitutionnelle

QUEL CIRCUIT ? ANALYSE INITIÉE PAR L'ONCOLOGUE ?

PRESCRIPTION PAR ONCOLOGUE

• ANALYSE CONSTITUTIONNELLE



• Avantages

- Rapide
- Au début du parcours de soins

• Inconvénients

- Informations sur les enjeux
- Signature de consentement
- Cs rendu complexe
 - » Variants de Signification Incertaine
 - » Recommandations aux apparentés

• ANALYSE TUMORALE



• Avantages

- Simple
- Au début du parcours de soins
- Peut permettre d'éviter une consultation d'oncogénétique pour > 90% des patientes

• Inconvénients

- Taux d'échec plus important
- Confirmation constitutionnelle nécessaire en urgence
- Indication Panel HBOC si critères de prédisposition héréditaire présents

QUEL CIRCUIT ?

• CIRCUIT ONCOGÉNÉTIQUE

• Avantages

- Filière Rapide opérationnelle
- Panel HBOC si critères de prédisposition
- Gestion des Variants de Signification Incertaine
- Information parentèle

• Inconvénients

- Ressources limitées

• CIRCUIT MIXTE

• Avantages

- Optimisation des ressources

Critères de prédisposition héréditaire

- Absents → Analyse tumorale
- Présents → Analyse constitutionnelle

• Inconvénients

- Limites de Analyse tumorale
- Nécessite maîtrise des critères

QUELLES RESSOURCES MOBILISER ?

ACTIVITÉ ONCOGÉNÉTIQUE 2020 SYNDROME SEINS OVAIRES

- 18 000 analyses Cas index à la recherche d'une prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire
 - 1570 porteurs de prédisposition héréditaire
 - 8,8 % de Variants Pathogènes
- 3 600 procédures accélérées
 - Délai médian d'accès à la consultation **12j** [2-37]
 - Délai médian de rendu de résultats **33j** [4-63]

QUELS OUTILS UTILISER ? QUELLES RESSOURCES MOBILISER ?

- Délégations aux oncologues formés
- Cs groupées, Cs télémedecine, ...
- Recrutement de conseillers en génétique dédiés
- Supports d'informations aux professionnels et aux patients
- ...

QUEL FINANCEMENT ?

!!! Prescripteur → Payeur !!!

- RIHN Génétique constitutionnelle
 - N351 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb
- RIHN Génétique somatique
 - N453 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb



—
En pratique

ENJEUX THÉRANOSTIQUES DES ANALYSES BRCA DANS LE CANCER DU SEIN

- Augmentation du nombre d'analyses
- Élément supplémentaire à maîtriser pour l'oncologue
 - Ne pas méconnaître une indication théranostique
 - Être conscient que toute indication théranostique peut révéler une prédisposition héréditaire
- Délais contraints
- Informations complexes au sein d'un parcours de soins aux étapes multiples
 - Cadre réglementaire
 - Résultats parfois incertains (Variants de Signification Incertaine)
 - Anticipation des modalités de transmission d'information aux apparentés
 - Impact sur le parcours de soins
- Financement RIHN

EN PRATIQUE : REPÉRER LES INDICATIONS

- Indication oncogénétique constitutionnelle
 - Consultation d'oncogénétique systématique
- Indication théranostique exclusive
 - Après chimiothérapie néoadjuvante : Pister la réponse histologique

Triple négatif : non pCR
RH+ : non pCR ET score CPS-EG ≥ 3

- En situation adjuvante

Triple négatif : \geq pN1 ou \geq pT2
RH+ : \geq pN2

- En situation métastatique

Tous cancers Her2 négatifs

EN PRATIQUE : TEMPORALITÉ DE LA DEMANDE

→ Solliciter l'analyse

- Dès que l'indication thérapeutique est connue
- Adressage au plus tôt en consultation d'oncogénétique pour analyse constitutionnelle

EN PRATIQUE : ORGANISATION

→ Organisation

- Partenariat formalisé avec une équipe d'oncogénétique
- Information systématique sur l'impact familial potentiel des analyses génétiques BRCA
- En fonction des organisations locales,
 - Eventuel circuit de génétique tumorale parallèle ou préalable au circuit de génétique constitutionnelle
 - Éventuelle implication d'oncologues formés dans le circuit de génétique constitutionnelle
 - Recrutement de conseillers en génétique dédiés
 - Consultations groupées, Consultations de télémédecine, ...
- Si présence de critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer :
 - Orientation d'emblée et systématique en consultation d'oncogénétique pour analyse constitutionnelle

EN PRATIQUE

- Assurer une équité d'accès aux tests sur tout le territoire
- Garantir une qualité de tests
 - du pré au post analytique,
 - gestion des Variants de Signification Incertaine,
 - ...
- Ne pas méconnaître l'impact financier
- Informations
 - des patientes sur les modalités et enjeux de la démarche
 - des oncologues sur les indications et modalités des analyses

MERCI !



Centre
Oscar Lambret
unicancer HAUTS-DE-FRANCE