

## **INTRODUCTION**

### **Ouverture :**

Bienvenue dans le programme CME de ReachMD. Cette activité en sept parties, intitulée « Perspectives mondiales sur les combinaisons d’inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ; Partie par trous : L’intégration européenne et l’intégration américaine en pratique » est développée par AXIS Medical Education et bénéficie d’une subvention éducative de Pfizer. Avant de commencer cette activité, veuillez à bien consulter les déclarations de divulgation, ainsi que les objectifs d’apprentissage.

Voici le Dr Neeraj Agarwal

### **Dr Agarwal :**

Trois combinaisons d’inhibiteurs de PARP ont été approuvées par la FDA en 2023 comme traitement de première ligne du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, et deux combinaisons sont approuvées en Europe. Comment, pourquoi et pour quelles populations de patients devrions-nous les utiliser ? Ceci est le programme CME de ReachMD. Aujourd’hui, nous allons aborder des questions très importantes concernant l’utilisation des thérapies combinées à base d’inhibiteurs de PARP.

Je suis le Dr Neeraj Agarwal. Je suis oncologue médical génito-urinaire et professeur de médecine au Huntsman Cancer Institute de l’université de l’Utah à Salt Lake City, aux États-Unis.

Dans le cadre de cette activité, inspirée de la Ryder Cup, nos experts oncologues médicaux et urologues répondront aux questions relatives à l’utilisation des combinaisons d’inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique dans une discussion de type « Partie par tous », évaluant les perspectives américaines et européennes sur les développements récents dans ce domaine.

## **PREMIER THÈME : MODE D'ACTION**

### **Dr Agarwal :**

Tout d'abord, préparons le terrain pour notre partie par trous en passant brièvement en revue le mode d'action et la justification des combinaisons d'inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.

Elena, j'aimerais commencer par vous. Pourriez-vous nous expliquer le mode d'action des thérapies ciblées sur les RA. Je pourrais ensuite aborder le mode d'action des inhibiteurs de PARP et les raisons de les combiner.

### **Dr Castro :**

Oui. Nous disposons actuellement d'inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs des androgènes dotés de deux modes d'action. L'un d'eux est l'acétate d'abiratéronne, qui inhibe la biosynthèse des androgènes en inhibant l'un des cytochromes impliqués dans leur production. Nous disposons également d'inhibiteurs directs du récepteur des androgènes : l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide. Ils entrent en compétition avec le ligand du récepteur des androgènes, affectent son internalisation dans le noyau et interrompent la transcription de certains gènes régulés par les RA.

### **Dr Agarwal :**

Très bien. Nous savons déjà que les inhibiteurs de PARP sont approuvés pour le CPRCm sous la forme d'olaparib et de rucaparib. Nous avons maintenant trois autres combinaisons approuvées dans le cadre du CPRCm de première ligne. L'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase est une enzyme clé nécessaire à la réparation des mutations de l'ADN simple brin. Si la PARP est défaillante, la cassure simple brin de l'ADN se transforme en cassure double brin. Lorsque cela se produit, les cellules cancéreuses de la prostate sont rapidement réparées par les mutations de réparation par recombinaison homologue. En cas de problème avec les mutations de réparation par recombinaison homologue, soit sous la forme d'une mutation telle que la mutation BRCA1/BRCA2 ou de nombreuses autres mutations, soit nous induisons une sorte de vulnérabilité dans les cellules en ajoutant un autre médicament synergique ou un autre médicament qui coopère avec les inhibiteurs de PARP. Autoriser qu'une cassure simple brin demeure non réparée après s'être transformée en une cassure double brin est ce que l'on appelle la létalité synthétique. L'inhibition de la PARP dans des conditions où une cassure double brin s'est déjà produite, ou lorsqu'il n'est pas permis de la réparer, entraîne la réparation inefficace de l'ADN par un mécanisme connu sous le nom de jonction d'extrémité non homologue. Cela conduit à la formation d'un ADN défectueux, incompatible avec la survie des cellules. Dans ce cas, il s'agit de cellules cancéreuses de la prostate. Il existe maintenant des inhibiteurs de PARP qui peuvent également piéger la PARP au niveau de la forme de réplication, ce qui peut accentuer les défauts de réparation de l'ADN ou l'accumulation des défauts de réparation de l'ADN.

Alors, pourquoi les combiner ? Des données précliniques ont montré que lorsque les cellules cancéreuses de la prostate sont ciblées par des inhibiteurs des RA, la PARP est régulée à la hausse. En bref, la PARP est régulée à la hausse pour empêcher les cellules de mourir après avoir été touchées par des inhibiteurs des RA. L'inhibition des RA entraîne donc une régulation à la hausse de la PARP. L'inhibition de la PARP entraîne une diminution du nombre de récepteurs des androgènes. En les combinant, on obtient une inhibition coopérative des RA et de la PARP, ce qui entraîne une réparation inefficace de l'ADN puis une accumulation de cassures de l'ADN dans les cellules, ce qui peut nuire à la survie des cellules. Pour moi, le point essentiel à retenir pour nos auditeurs est que les inhibitions des RA et de la PARP peuvent s'associer pour accroître la vulnérabilité des cellules cancéreuses de la prostate, à l'attaque des inhibiteurs du récepteur des androgènes.

Très bien, commençons la partie par trous. Dans cette première partie, nous allons parler des biomarqueurs.

## **PARTIE PAR TROUS 1 : BIOMARQUEURS**

### **Dr Shore :**

Notre première question est la suivante : comment personnaliser la thérapie avec des combinaisons d'inhibiteurs de PARP à l'aide de biomarqueurs ? Je commencerai par la perspective américaine.

Les dépistages sont essentiels. Je pense que beaucoup d'entre nous, y compris moi-même et le Dr Merseburger, avons encouragé les urologues à procéder à des tests précoces. À l'heure actuelle, nous savons que l'écrasante majorité des urologues, en particulier dans les communautés, ne font pas de dépistages. Lorsqu'ils effectuent un test, ils réalisent généralement un seul test, qui se concentre souvent uniquement sur la lignée germinale. Rarement sur le somatique, mais parfois ils obtiennent un résultat somatique sans avoir celui de la lignée germinale. C'est important, car le dépistage germinale a des implications pour les membres de la famille. L'accès aux tissus pose quelques problèmes. Pour la lignée germinale, c'est facile. Il s'agit d'une simple prise de sang ou d'un frottis buccal. Je préfère généralement obtenir le tissu somatique ou tumoral tôt, lorsque la maladie métastatique est sensible. Je n'attends pas qu'elle soit résistante, car je veux utiliser le tissu de biopsie de la prostate archivé avec un spécimen de prostatectomie pour m'assurer que ce tissu est viable, qu'il n'a pas été dégradé. Si je ne peux pas, il y a toujours l'évaluation des altérations génétiques. Si mes collègues de la radiologie interventionnelle ne peuvent pas obtenir de biopsie ciblant les métastases, je fais un dépistage à base de liquide, l'ADNct.

Je travaille en collaboration avec tous mes partenaires en uro-oncologie et en oncologie médicale. Nous proposons toujours une éducation génétique. Il n'est pas toujours nécessaire de faire appel à un conseiller génétique agréé. Si vous en avez un, je pense que c'est très bien. Dr Merseburger, pouvez-vous passer en revue les différences avec les pratiques européennes sur les points que j'ai mentionnés ?

### **Dr Merseburger :**

Dr Shore, oui, avec plaisir.

Je suis tout à fait d'accord pour dire que les biomarqueurs jouent un rôle crucial dans la personnalisation de la thérapie, notamment les inhibiteurs de PARP et les combinaisons, en particulier pour le traitement du CPRCm. Je pense qu'il y a plusieurs façons d'appliquer les biomarqueurs à la thérapie personnalisée dans ces combinaisons PARP. Nous nous sommes concentrés sur les anomalies de réparation de l'ADN, le gène BRCA, et d'autres gènes. Nous pouvons également réaliser un profilage génomique complet au-delà des mutations BRCA. Il existe le test du déficit de la recombinaison homologue (HRD). Nous envisageons également la stratification des patients, le suivi de la réponse au traitement à l'aide de

biomarqueurs et la sélection d'une thérapie combinée pour les mécanismes de résistance au traitement, peut-être à l'avenir. C'est donc très excitant.

**Dr Shore :**

Voyons la différence entre les tests sur les tissus par rapport aux tests sur les liquides. Pour évaluer le risque génétique ou héréditaire, il s'agit d'un test sanguin très simple, extrêmement précis, utilisant un panel de promoteurs validé. Il est également possible de faire un frottis buccal, ou test salivaire, sans avoir besoin d'un tissu tumoral. C'est un test important, car il a des implications pour la famille du patient, notamment ses frères et sœurs et leurs enfants. Son coût a considérablement baissé au cours de la dernière décennie.

Pour évaluer les aspects somatiques, on dit souvent que le problème vient du tissu. En effet, nous aimons avoir suffisamment de tissu tumoral et de cellules tumorales avec un nombre adéquat de noyaux pour interroger l'ADN et l'ARN en fonction du type de test à effectuer. Mais en fin de compte, le tissu est excellent, que ce soit une biopsie archivée de la prostate, un spécimen de prostatectomie, ou des biopsies ciblant les métastases dans les tissus mous, les lésions hépatiques, et même parfois les lésions osseuses. Il est possible de remonter jusqu'à 5 ans en arrière, et parfois même 10 ans, et toujours avoir un tissu viable. Cela dépend de la quantité, du tissu tumoral et de la façon dont il a été préservé.

Dans les cas où il n'est pas suffisamment accessible ou préservé et où il n'est pas possible de procéder à une biopsie ciblant les métastases, une simple prise de sang suffit. La plupart des gens s'accordent à dire que la concordance avec les tissus est d'environ 80 %. Il y a des problèmes concernant les faux positifs et les faux négatifs. Mais dans l'ensemble, c'est certainement la meilleure solution si vous ne pouvez pas accéder au tissu lui-même.

**Dr Merseburger :**

Ainsi, dans 90 % des pays du monde, lorsqu'il s'agit d'une maladie métastatique, l'urologue se réfère aux oncologues médicaux, sauf au Japon, en Allemagne et dans certaines régions d'Autriche et de Suisse, où l'urologue est formé et autorisé à traiter jusqu'au décès. Il s'agit donc d'un traitement de deuxième et de troisième ligne pour le CPRCm, à l'exception de la thérapie par radioligands, qui est effectuée par un expert en médecine nucléaire. Le reste, comme la thérapie systémique, le docétaxel, le cabazitaxel, peut être du ressort de l'urologue en Allemagne, au Japon et dans certaines régions de Suisse et d'Autriche.

**Dr Shore :**

C'est vraiment une évolution intéressante. Aux États-Unis, il existe des cliniques spécialisées dans le traitement du cancer de la prostate, ou ce que l'on appelle parfois des centres d'excellence. Comme le disait Axel, en suivant l'exemple allemand, japonais, autrichien, suisse, et en ne considérant plus seulement l'urologue et l'uro-oncologue comme un oncologue chirurgical, certains pourraient dire qu'il s'agit simplement d'un praticien effectuant des procédures chirurgicales strictement, mais développant une expertise et un engagement envers les

thérapies systémiques. Il s'agirait donc d'un traitement à deux ou trois composants contre le HSPCm et, bien sûr, d'un traitement de première, deuxième et troisième ligne, voire même de quatrième ligne, pour le CPRCm. De mon point de vue, il s'agit simplement de s'assurer que le patient bénéficie de toutes les discussions et de toutes les opportunités nécessaires à la prise de décision partagée entre le patient et le médecin, ce qui est très important.

**Dr Merseburger :**

Je ne peux que me faire l'écho de ce que vous dites et peut-être ajouter quelque chose. Vos commentaires sont très sages et judicieux. Quand le domaine évolue vers l'intensification du traitement dans le cadre périopératoire, nous avons besoin de l'urologue. C'est pourquoi je pense que le Dr Shore a adopté une excellente approche en permettant à l'urologue d'acquérir de l'expérience dans les nouveaux traitements hormonaux et au-delà, afin de gérer les effets secondaires et de partager la prise de décision avec le patient et le personnel soignant. Je pense que c'est très important pour les traitements néoadjuvants, adjuvants et de sauvetage précoce, comme nous venons de l'apprendre dans les essais portant sur la NHT et la récurrence biochimique.

Chers collègues, je suis convaincu de l'importance cruciale d'une collaboration étroite entre les urologues et les oncologues médicaux. Il est essentiel que les patients et les soignants soient bien informés pour garantir une observance optimale et obtenir les meilleurs résultats cliniques et à l'avenir, prolonger les avantages de la survie globale grâce à l'association des inhibiteurs de PARP et de la NHT. Je pense que cette trithérapie pour le CPRCm est l'avenir et qu'elle est particulièrement indispensable pour les hommes présentant des altérations HRR, comme BRCA 1 et BRCA 2.

C'est tout pour notre première partie. Restez à l'écoute pour la deuxième partie et découvrez quelles populations de patients sont adaptées à une thérapie combinée d'inhibiteurs de PARP.

## **PARTIE PAR TROUS 2 : POPULATIONS DE PATIENTS**

### **Dr Agarwal :**

Notre question pour cette partie est la suivante : Pour quelle population de patients les combinaisons d'inhibiteurs de PARP pourraient-elles être envisagées pour traiter le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique ?

Je répondrai à la première question d'un point de vue américain, car trois combinaisons ont été approuvées par la FDA en 2023.

Selon les données de l'essai PROpel, l'association olaparib/abiratérone est approuvée pour les patients atteints de CPRCm avec mutations BRCA1 et BRCA2, détectées par des mutations germinales ou somatiques. Et malgré le fait que des avantages étaient présents, indépendamment de la mutation HRR, avec la réserve que les bénéfices étaient plus marqués chez les patients présentant une mutation HRR.

La deuxième association, talazoparib/enzalutamide, a été approuvée pour les patients atteints de CPRCm présentant toutes les mutations de la réparation par recombinaison homologue, qu'elles soient germinales et/ou somatiques. Cette combinaison a été approuvée sur la base des résultats de l'essai TALAPRO-2 en juin 2023. L'association a été bénéfique, quel que soit le statut de la mutation de la réparation par recombinaison homologue. Une fois évaluée de manière prospective dans cette population de patients, il a été précisé que les bénéfices sont plus prononcés chez les patients présentant des mutations de la réparation par recombinaison homologue.

La troisième combinaison a été approuvée sur la base des résultats de l'essai MAGNITUDE. Il s'agit d'une combinaison abiratérone/niraparib approuvée pour les patients atteints de CPRCm avec mutations BRCA1 et BRCA2, dans les gènes germinaux ou somatiques. Cette combinaison est approuvée depuis août 2023.

La question essentielle est de savoir comment décider quels patients doivent bénéficier de ces combinaisons et quelles combinaisons doivent être proposées à nos patients.

Écoutons le point de vue européen, celui d'une oncologue de renom, le Dr Elena Castro.

### **Dr Castro :**

Actuellement, en Europe, nous avons obtenu l'autorisation d'utiliser l'association abiratérone/olaparib comme traitement de première ligne pour les patients atteints de CPRCm, indépendamment du statut HRR ou BRCA. Nous avons également obtenu l'autorisation d'utiliser l'association niraparib/abiratérone sur la base des données de l'essai MAGNITUDE pour les patients avec des altérations BRCA1 et BRCA2. Ainsi, bien que les autorisations ne soient pas limitées aux patients ayant ou n'ayant pas reçu un inhibiteur de signalisation de la voie des récepteurs des

androgènes avant d'atteindre le CPRCm de première ligne, les données de ces études n'incluent qu'un nombre minime de patients ayant reçu ces agents avant d'entrer dans l'essai. Nous ne pouvons donc pas vraiment tirer de conclusions sur l'efficacité de ces combinaisons pour les patients qui ont été exposés à un inhibiteur de la signalisation du récepteur des androgènes. En Europe, à l'heure actuelle, nous ne disposons toujours pas d'autorisation pour l'association talazoparib/enzalutamide, mais elle est attendue d'ici la fin de l'année ou le premier trimestre 2024.

**Dr Agarwal :**

Cette discussion est excellente. Permettez-moi de profiter de cette occasion pour vous poser une question. L'association abiratérone/olaparib est approuvée pour tous les malades pour le CPRCm. L'association abiratérone/niraparib est approuvée pour les patients BRCA1 et BRCA2-positifs pour le CPRCm. En supposant que l'approbation de TALAPRO-2 soit obtenue, nous disposerons de l'association talazoparib/enzalutamide dans l'UE, disons pour tous les malades dans le cadre de notre discussion. Si vous avez un patient, disons parmi ces patients ayant reçu une ADT en monothérapie suite à une récurrence biochimique au cours des 3, 4, 5, 6 dernières années et qu'ils passent progressivement à l'état de CPRCm, envisageriez-vous la combinaison thérapeutique pour tous les patients ? Ou uniquement pour les patients HRR-positifs dans l'UE ?

**Dr Castro :**

Avec les données dont nous disposons actuellement, la combinaison ne sera envisagée que pour les patients présentant des altérations HRR ou BRCA ou d'autres altérations HRR, car je pense qu'il est clair que l'ajout d'un inhibiteur de PARP à un agent hormonal entraîne une toxicité accrue, et nous savons que le bénéfice du traitement est différent si le patient présente une altération BRCA ou une autre altération HRR, ou si nous ne détectons pas ces altérations. Pour moi, il faut donc trouver un équilibre entre la toxicité que nous savons être la même pour les différents groupes et les bénéfices que nous savons être différents pour ces groupes.

**Dr Agarwal :**

Pour nous, aux États-Unis, la prise de décision est relativement simple. Toutes ces combinaisons sont approuvées chez les patients présentant des mutations de réparation par recombinaison homologue, pour l'enzalutamide associé au talazoparib. Les combinaisons à base d'abiratérone sont uniquement approuvées pour les patients porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2 dans le cadre du CPRCm. Cependant, certains patients ont reçu de l'abiratérone pendant une durée limitée. Il devient très difficile de les traiter par chimiothérapie. Ma pratique est donc assez simple en ce qui concerne l'utilisation de la thérapie combinée. Je vérifie s'ils sont candidats à l'abiratérone ou à l'enzalutamide, et s'ils présentent les mutations correspondantes. Ainsi, si un patient est candidat à l'enzalutamide et qu'il présente une mutation HRR, j'utilise le talazoparib plus l'enzalutamide.

**Dr Castro :**

Je suis tout à fait d'accord. S'il s'agit d'un patient avec une altération HRR ou BRCA qui a déjà reçu de l'abiratéron ou de l'enzalutamide, et qu'il entame un scénario où nous allons voir de plus en plus de ces patients. Si un patient présente l'une de ces altérations HRR ou BRCA, qui a été démontré être clairement associée à des résultats cliniques médiocres, et que la seule chose qui améliore réellement leurs résultats est un inhibiteur de PARP, je serais très heureuse de le leur administrer en association. Ainsi, je ne me sentirais pas très à l'aise de commencer un agent hormonal à nouveau et d'attendre qu'ils progressent vers un deuxième traitement. Je serai donc très heureuse, pour ces patients, de commencer l'association dès le début, car je ne sais pas si la synergie de l'inhibiteur de PARP apportera vraiment quelque chose à ces patients. Nous n'avons toujours pas cette information, mais je sais que la PARP apportera quelque chose. C'est pourquoi, comme je dispose de cette approbation, je serai très heureuse de leur donner cette combinaison.

**Dr Agarwal :**

Pour clarifier les choses pour les auditeurs, nous parlons des patients qui ont été exposés à un premier inhibiteur RA ou inhibiteur de la voie des RA, mais qui n'ont pas progressé. Bien entendu, nous disposons aux États-Unis d'une vaste population de patients présentant une récurrence biochimique après un traitement localisé, actuellement traités par privation androgénique, qui ont un taux castrateur de testostérone et qui évoluent lentement vers un CPRCm, et qui restent éligibles. En outre, pour les patients ayant reçu une chimiothérapie au docétaxel comme traitement hormono-sensible et qui évoluent maintenant vers un CPRCm, je leur propose une combinaison d'inhibiteurs de PARP s'ils présentent des mutations HRR, BRCA1 ou BRCA2.

Il existe une autre situation fréquente dans nos cliniques : quand un patient ne peut pas vraiment obtenir d'enzalutamide/abiratéron à cause d'une interaction médicamenteuse ou quand il ne veut pas prendre de corticostéroïdes pendant une longue période ou, dans le cadre de notre discussion, quand il présente une toxicité hépatique à cause de l'abiratéron et que vous devez passer à l'enzalutamide. Dans la plupart des cas, et bien sûr aux États-Unis, nous nous préoccupons également de la quote-part. Ainsi, pour ma part, je cherche surtout à savoir quel inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes je vais utiliser. C'est la première décision que je dois prendre pour les patients avec mutations BRCA1 et BRCA2. J'ajoute ensuite un inhibiteur de PARP, qui est compatible avec l'ARPI. Pour les mutations non-BRCA1/BRCA2, je suis pratiquement limité à l'enzalutamide plus le talazoparib.

Cela nous permet de réfléchir à la façon dont nous voyons ces patients aux États-Unis et dans l'UE, à la façon dont ces combinaisons sont approuvées et à la façon dont nous envisageons de les utiliser pour ces patients.

Voici donc la conclusion de cette partie. Mais rejoignez-nous pour la prochaine partie sur les événements indésirables.

## **PARTIE PAR TROUS 3 : ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES**

### **Dr Agarwal :**

Dr Castro, quels sont les effets indésirables observés pour les combinaisons d'inhibiteurs de PARP ? Comment coordonner au mieux les soins ? J'aimerais connaître votre point de vue européen.

### **Dr Castro :**

Oui, voilà ce que nous avons régulièrement observé dans les trois essais qui ont déjà rendu compte de leurs résultats concernant l'association d'inhibiteurs de PARP et d'agents hormonaux. La toxicité constatée est conforme à celle associée aux inhibiteurs de PARP, que ce soit en monothérapie ou dans d'autres types de tumeurs, en tant que toxicité de classe, principalement hématologique, fatigue ou asthénie, et gastro-intestinale. Pour la toxicité hématologique, il s'agit principalement d'anémie qui, en fonction de l'agent, a été rapportée chez plus de 50 % des patients. L'anémie de grade 3 a été rapportée chez environ 20 %. Elle est légèrement plus élevée avec le talazoparib. Il semble que cela soit lié à la capacité de piéger PARP1, et aussi ou peut-être surtout PARP2.

Ainsi, le fait que de nombreux patients présentent une anémie de grade 3 signifie qu'une proportion significative de ces patients aura besoin d'une transfusion sanguine. C'est un point sur lequel nous devons être vigilants. Nous devons nous rappeler que les patients traités avec des inhibiteurs de PARP doivent être surveillés de près. Lorsque nous traitons des patients avec des NHT seuls, nous les voyons tous les mois ou tous les deux mois, voire plus. Cependant, pour ces patients, nous devons être conscients de la toxicité hématologique et nous devons vérifier régulièrement leur numération sanguine. La neutropénie est également fréquente, le plus souvent de grades 1 ou 2. Une fois de plus, le taux était plus élevé avec le talazoparib, mais le grade 3 a été noté chez 15 % des patients ou moins. Le troisième effet secondaire le plus fréquent est la thrombopénie avec le niraparib et le talazoparib, rapportée chez environ 20 % des patients, principalement de grade 1 et 2.

Ces toxicités peuvent être gérées en arrêtant le traitement et en fournissant une assistance transfusionnelle en cas d'anémie. Parfois, il suffit d'interrompre le traitement et d'attendre environ une semaine avant de refaire l'analyse sanguine. Dans la plupart des cas, la numération sanguine augmente. Si cela se produit une deuxième fois, nous pouvons envisager de diminuer la dose d'inhibiteur de PARP. Le protocole de réduction de traitement pour ces patients est bien établi. La fatigue et l'asthénie associées aux inhibiteurs de PARP sont également liées d'une manière ou d'une autre à l'anémie. Il ne faut pas oublier non plus que les agents hormonaux sont eux-mêmes associés à un certain degré de fatigue. Il s'agit donc d'un élément à prendre en considération.

En ce qui concerne la toxicité gastro-intestinale, la plupart des effets secondaires sont de grade 1. Ils peuvent également être de grade 2, mais dans la plupart des cas, ils sont de grade 1 et peuvent être gérés en administrant l'inhibiteur de PARP avec un peu de nourriture. Certains patients peuvent également présenter des vomissements, mais ce n'est pas très fréquent. Une constipation ou une diarrhée a également été signalée chez environ 20 % des patients, le plus souvent de grade 1.

En raison de la toxicité hématologique, certains patients ont dû interrompre l'inhibiteur de PARP. Le taux d'interruption était légèrement plus élevé avec l'association talazoparib/enzalutamide, suivie de l'olaparib et de l'abiratéron, puis du niraparib. Je pense donc qu'il est très important de reconnaître que certains effets secondaires sont associés aux inhibiteurs de PARP et qu'ils peuvent être étroitement gérés. C'est une question d'expérience. Il faut également informer le patient que cela peut arriver, que nous pourrions avoir besoin d'arrêter le traitement à un moment donné, qu'il pourrait avoir besoin d'une transfusion, et que nous pourrions également avoir à réduire la dose. Je pense donc que la communication avec les patients est essentielle pour ces traitements. Une collaboration multidisciplinaire pourrait être d'une grande aide dans ce cas précis. Nous devons transfuser le patient ou le faire venir plus souvent à la clinique, demander à un infirmier ou à un collègue de le contacter pour voir son état de fatigue, si les nausées ont déjà été résolues, etc. Il suffit donc d'être conscient des effets secondaires et d'être convaincu que nous pouvons les gérer relativement facilement.

**Dr Agarwal :**

Merci pour cet examen complet des effets secondaires et de la prise en charge du point de vue européen. Je me contenterai d'évoquer la perspective américaine, qui ne sera pas très différente. Je voudrais aborder trois effets secondaires fréquents dans cette classe de médicaments : les effets gastro-intestinaux, hématologiques et la fatigue. Et, bien sûr, certains inhibiteurs de PARP ont des effets secondaires uniques tels que l'hypertension, dans le cas du niraparib. Mais si nous examinons toutes ces trois grandes catégories que vous avez déjà abordées, notamment la fatigue, Elena, je ne vais pas répéter cela. Vous avez parlé d'effets secondaires gastro-intestinaux. Je suis d'accord avec vous, nous donnons à tous nos patients des médicaments anti-nauséeux lorsque nous leur prescrivons un inhibiteur de PARP. De plus, les nausées et les vomissements ont été très bien contrôlés, à condition d'être proactifs.

Pour les effets secondaires hématologiques, si l'on considère le nombre de patients de la cohorte TALAPRO-2 ayant une mutation HRR positive, 55 % d'entre eux présentaient une anémie de grade 1 ou 2, même avant d'entrer dans l'essai. Cette proportion élevée de patients présentant une anémie de grade 1 ou 2 reflète essentiellement l'agressivité de la maladie. Je suis d'accord pour dire que 40 % des patients développent une anémie de grade 3 ou 4. Heureusement, c'est ce qui s'est passé. Le temps médian pour répondre à une anémie de grade 3/4 était de 3,4 mois. Nous savons donc que les patients vont développer une anémie de grade 3/4, et ce dès le début du traitement par talazoparib. La dose a été réduite ou ils ont reçu une transfusion sanguine, puis la plupart des patients ont pu continuer à

prendre des inhibiteurs de PARP, en particulier s'il s'agit du talazoparib. C'est ce que j'aimerais souligner. La plupart des patients ont pu poursuivre le traitement par talazoparib tout en bénéficiant d'avantages en termes de survie. Les taux d'interruption de la dose alternative n'ont été que de 4 %.

La leçon que j'ai tirée de cette expérience avec l'essai TALAPRO-2 est que l'anémie est effectivement fréquente. Cela s'explique par le fait que l'anémie de base est très courante dans cette population de patients, et lorsqu'elle s'aggrave, en raison de la prévalence de l'anémie de grade 1 ou 2, elle empire encore davantage. Nos patients développent une anémie de grade 3/4, mais heureusement, elle est facilement gérable avec une réduction minimale de la dose du médicament et une transfusion si nécessaire. Une fois le niveau de réduction de la dose atteint, mon expérience est qu'ils sont capables de continuer sous cette dose d'inhibiteur de PARP pendant une longue période sans interruption. Un très petit nombre de patients doivent interrompre les inhibiteurs de PARP.

Mais, comme vous l'avez dit, Elena, les 3, 4, 5 premiers mois sont cruciaux et doivent faire l'objet d'un suivi plus étroit. Je fais généralement appel à des laboratoires locaux. Je ne me sens pas obligé de les emmener à la clinique. Laboratoires locaux et surveillance fréquente. Quand l'hémoglobine descend en dessous de 8, j'arrête le médicament, je réduis la dose. S'ils sont symptomatiques, ils doivent être transfusés. Comme la plupart des autres médicaments que nous utilisons dans notre clinique, nous sommes en mesure de les maintenir sous inhibiteurs de PARP pendant une longue période, pour la plupart de ces patients qui continuent de répondre. Je pense qu'il est très important de travailler en collaboration avec les médecins de premier recours et les médecins de famille respectifs pour améliorer la gestion des effets secondaires.

Merci encore, Elena, pour cette fantastique discussion sur les données de sécurité et sur la manière de gérer les effets indésirables dans le monde réel.

Sur ce, j'aimerais me préparer à notre prochaine partie, qui portera sur la qualité de vie.

**Dr Agarwal :**

Pour ceux qui viennent de se connecter, vous écoutez le programme CME sur ReachMD. Je suis le Dr Neeraj Agarwal, et je suis accompagné aujourd'hui par des experts oncologues et urologues des États-Unis et de l'Union européenne. Ensemble, nous explorons la thérapie combinée des inhibiteurs de PARP comme traitement de première ligne du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.

## **PARTIE PAR TROUS 4 : RÉSULTATS RAPPORTÉS PAR LES PATIENTS**

### **Dr Mersberger :**

Chers collègues, pour cette partie, notre question est la suivante : Quelles sont les implications des résultats rapportés par les patients en matière de prise de décision partagée pour les essais de combinaison d'inhibiteurs de PARP ?

Je commencerai donc par cela. Les résultats rapportés par les patients jouent un rôle crucial dans la compréhension de l'impact des interventions médicales, y compris les inhibiteurs de PARP et les essais de combinaison de PARP, sur la vie des patients. Nous connaissons le mode d'action des inhibiteurs de PARP et nous savons qu'ils sont efficaces dans certains cancers, notamment celui de la prostate, en particulier ceux associés à des défauts de réparation de l'ADN. J'aimerais résumer certaines implications de la prise de décision partagée pour les résultats des patients dans les essais de combinaison d'inhibiteurs de PARP. De même, je voudrais aborder la charge des symptômes et les effets secondaires du traitement et de la combinaison de traitements. Nous voulons connaître les préférences en matière de traitement. C'est également un sujet très important pour les patients et les soignants qui s'interrogent sur la façon dont ils voient leurs proches, leurs conjoints et leurs patients. Dans cette situation, l'impact à long terme est donc important, de même que la communication et l'éducation.

Les essais de combinaison, l'essai PROpel par exemple, qui associe l'olaparib et l'abiratéron, nous ont appris que la qualité de vie liée à l'aide, telle que déterminée par l'évaluation FACT-P, n'a pas affectée ou n'a pas été affectée par la thérapie combinée. Il en va de même pour l'essai TALAPRO-2, où l'association talazoparib/enzalutamide a prolongé de manière considérable le délai avant une détérioration clinique définitive significative de la santé et de la qualité de vie.

Je pense donc qu'il est important, dans le cadre de la stabilisation du CPRCm, que les patients soient vus par des urologues, mais aussi par des oncologues médicaux dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de prise de décision partagée, afin d'apprendre du patient et d'apprendre de cette approche MDT et d'obtenir la meilleure adhésion possible de la part du patient.

Alors, Dr Shore, que pensez-vous de ce sujet ?

### **Dr Shore :**

Merci beaucoup. Je pense que vous avez très bien résumé la situation. Vous savez, dans ces deux très importants essais prospectifs mondiaux de phase 3, TALAPRO-2 et PROpel, des questionnaires validés portant sur les différents domaines de la sous-échelle FACT-P et d'autres questionnaires ont été utilisés. Comme vous l'avez dit, il n'y a pas eu de détérioration, de changement ou de delta significatifs entre le groupe recevant la combinaison et le groupe témoin, qu'il s'agisse d'enza ou d'abi

avec un placebo. Je pense donc que c'est très important pour que la qualité de vie ne soit pas affectée négativement.

Bien entendu, nous savons que les médicaments inhibiteurs de la voie des récepteurs des androgènes, qu'il s'agisse d'inhibiteurs directs de la voie des RA, comme l'enzalutamide ou l'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, ont des effets indésirables différents. Ceux-ci ont été bien documentés et décrits. Ces différences ont été observées dans les études TALAPRO-2 et PROpel.

De même, pour la classe de médicaments appelée inhibiteurs de PARP, pour laquelle nous n'avons pas de comparaisons directes avec d'autres médicaments dans des essais cliniques, nous savons qu'il existe certains effets de classe, c'est-à-dire des effets secondaires associés à l'inhibition de PARP. En tant que classe, cela peut entraîner une myélosuppression, comprenant une anémie, une thrombocytopénie, occasionnellement une leucopénie, une neutropénie, ainsi que des effets secondaires gastro-intestinaux tels que la diarrhée et les nausées et, bien sûr, la fatigue. Ces effets secondaires sont très faciles à gérer. Je pense que nos collègues oncologues médicaux travaillent avec les inhibiteurs de PARP depuis bien plus longtemps que les uro-oncologues, car les inhibiteurs de PARP ont été approuvés pour les cancers du sein, de l'ovaire et du pancréas. Bien sûr, il s'agit de différents types de tumeurs et de différentes caractéristiques démographiques.

Nous apprenons donc beaucoup sur la manière d'envisager l'inhibition de la PARP en monothérapie pour les patients atteints du cancer de la prostate et sur les possibilités d'association. Vous savez, les patients avec mutation BCRA ont des réponses plutôt spectaculaires, retardant leur progression et améliorant clairement leur survie globale.

Ainsi, je pense que l'opportunité pour les urologues et les oncologues médicaux, que vous soyez aux États-Unis, en Europe ou dans n'importe quelle partie du monde, est d'avoir la confiance de dire : d'accord, je peux gérer ces combinaisons, en reconnaissant qu'il y a une augmentation des événements indésirables dont je dois être familier, ce qui est une bonne chose. Mais de manière similaire, il est important de comprendre si le patient a une aversion au risque Ou s'il cherche à prendre des risques. Jusqu'à quel point veut-il être agressif dans la lutte contre son cancer ? Pour le CPRCm de première ligne, les performances des patients sont généralement assez bonnes, contrairement aux maladies de deuxième, troisième et quatrième lignes, s'ils vont aussi loin.

Je pense donc que la notion de prise de décision partagée ne doit jamais être prise à la légère. Nous devons être de très bons communicateurs, quelle que soit notre spécialité, pour que les patients puissent exprimer leurs préférences.

Lors de la prochaine partie, nous discuterons des principaux résumés et données de la réunion de 2023 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO).

## **PARTIE PAR TROUS 5 : PRINCIPAUX RÉSUMÉS DE L'ESMO 2023**

### **Dr Agarwal :**

Elena, nous étions tous les deux à la réunion de la Société européenne d'oncologie médicale à Madrid il y a quelques semaines. C'était une réunion fantastique comme d'habitude. Pouvez-vous nous faire part des nouvelles données sur l'association d'inhibiteurs des RA et d'inhibiteurs de PARP qui ont été abordées à la réunion de l'ESMO ?

### **Dr Castro :**

Oui. Alors que la plupart des données de survie ont déjà été présentées cette année à l'ASCO et à l'ASCO-GU, lors de l'ESMO, nous avons appris l'analyse de survie finale pour l'essai MAGNITUDE. Dans une analyse multivariée, il a été démontré que la combinaison niraparib/abiratéronne était supérieure à l'abiratéronne seule pour les patients avec des altérations BRCA. Ainsi, ces résultats s'inscrivent de manière cohérente et s'ajoutent très bien aux données que nous avons de TALAPRO-2 et de PROpel.

Quelques résumés ont également présenté des données sur des patients avec des altérations germinales et somatiques, montrant que les deux groupes bénéficiaient de la combinaison talazoparib/enzalutamide. Un autre résumé a prouvé qu'une plus grande exposition à cette combinaison, talazoparib et enzalutamide, était associée à de meilleures réponses en termes de SSPR. Le traitement par cette combinaison a également permis de prolonger le délai avant la détérioration clinique, en particulier chez les patients présentant des altérations HRR et BRCA. Je pense que c'est très important, car, comme vous l'avez mentionné plus tôt, ces patients ont des résultats très médiocres. La maladie a progressé très rapidement lors d'un traitement conventionnel par taxanes, agents hormonaux ou radium -223 avec les thérapies disponibles pour le CPRCm.

### **Dr Agarwal :**

Merci pour ce merveilleux résumé de l'ESMO en quelques minutes. C'est un grand plaisir de participer à ces discussions avec vous. Même moi, j'apprends toujours beaucoup de votre expérience. Je vous remercie.

Discutons maintenant certains cas. Quand et comment intensifier le traitement précoce. Voici donc la sixième partie.

## **PARTIE PAR TROUS 6 : DISCUSSION DE CAS**

### **Dr Agarwal :**

Commençons les études de cas. Je vais présenter un cas au Dr Castro qui nous expliquera comment elle gèrerait à Madrid, en Espagne. Je parlerai ensuite de notre gestion aux États-Unis. Je pense que cela sera très similaire, mais c'est utile pour la discussion. Commençons par ce cas : un homme de 68 ans diagnostiqué avec un cancer de la prostate localisé il y a 5 ans, traité par chirurgie, a eu une élévation du taux de PSA en 2019 et a été traité uniquement avec un traitement de privation androgénique. Il a donc été traité avec un traitement de privation androgénique intermittent dans un premier temps, puis est passé lentement à un ADT continu. Comme nous l'avons dit, un grand nombre de patients qui se présentent au cabinet développent maintenant un CPRCm. Le cancer de la prostate localisé, qui est la forme la plus courante de cancer de la prostate, a donc fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Élévation du taux de PSA, traitée par ADT intermittent puis continu. Le taux de PSA augmente. On procède à une scintigraphie PSMA ou à une TDM, une scintigraphie conventionnelle, et on constate que le patient a des métastases osseuses. L'analyse des biomarqueurs a révélé que le patient présentait une mutation HRR. Pour les besoins de la discussion, nous l'appellerons mutation CDK12. Comment prendriez-vous en charge ce patient en Europe ?  
Elena ?

### **Dr Castro :**

C'est très, très intéressant, en particulier en raison de l'altération identifiée. Nous savons que les patients présentant des altérations HRR ont des résultats médiocres. C'est également le cas pour les patients présentant des anomalies bialléliques CDK12. Plusieurs groupes ont montré que ces patients, lorsqu'ils sont traités de manière conventionnelle, s'en sortent très mal. On s'attendait à ce que ces patients puissent bénéficier des inhibiteurs de points de contrôle, mais certains essais, toujours en cours, suggèrent le contraire. Les inhibiteurs de PARP en monothérapie ne semblent donc pas être très bénéfiques pour les patients présentant des altérations CDK12. Néanmoins, dans l'étude TALAPRO-2, nous avons constaté que la combinaison talazoparib/enzalutamide pouvait être très efficace pour les patients présentant des altérations CDK12.

Dans ce cas, nous n'avons pas encore reçu l'approbation pour cette combinaison qui, comme je l'ai dit précédemment, devrait être approuvée dans un avenir proche, dans les mois à venir. Si je suis dans une situation où je ne peux pas utiliser le talazoparib plus l'enzalutamide, j'essaierais peut-être l'olaparib plus l'abiratérone, bien que nous n'ayons pas vu, parce que cela n'a pas été rapporté, si ces patients peuvent ou non bénéficier de cette combinaison.

### **Dr Agarwal :**

Je pense donc que la combinaison abiratérone/olaparib est très raisonnable si la combinaison enzalutamide/talazoparib n'est pas disponible. Comme vous l'avez dit, le rapport de risque pour la SSPR a montré qu'il y avait une réduction de 50 % du

risque de progression ou de décès, même si les essais n'étaient pas alimentés pour l'analyse de sous-ensembles individuels, les données sur CDK12 étaient assez convaincantes. Je suis d'accord avec vous. Mais je suppose - comme vous l'avez mentionné, que si cela n'est pas disponible, qu'il est possible d'utiliser la combinaison abiratérone/olaparib. Dans le cadre de notre discussion, imaginons qu'il s'agit d'une autre mutation, par exemple la mutation BRCA1/BRCA2. Qu'utiliserait-on ?

**Dr Castro :**

Oui, j'allais dire que si le patient présente une autre mutation que CDK12, une fois de plus, les médicaments qui ont démontré qu'ils amélioreraient les résultats pour ces patients, les seuls jusqu'à présent, sont les inhibiteurs de PARP. Nous devons donc veiller à identifier tous les patients présentant des altérations BRCA et leur proposer un inhibiteur de PARP. Je dirais que le plus tôt est le mieux. Mais je reconnais que nous ne disposons pas encore de ces données. Comme leurs résultats sont si médiocres, je suis très tentée de leur proposer un inhibiteur de PARP dès que possible. Dans cette situation, un patient qui n'a reçu qu'un ADT serait un candidat parfait pour un inhibiteur de PARP en association. Les autorisations peuvent donc varier d'une région à l'autre. Le remboursement peut être différent en Europe d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre. Il se peut que certains centres aient accès à une combinaison, mais pas à une autre, qu'ils n'utilisent qu'un inhibiteur de PARP et qu'ils veillent à ce que ces patients en reçoivent un, et comme je l'ai dit, peut-être le plus tôt possible.

**Dr Agarwal :**

C'était très bien, merci. Donc, dans le cadre de notre discussion. Aux États-Unis, les combinaisons enzalutamide/talazoparib, abiratérone/niraparib ou olaparib sont approuvées pour les patients avec des mutations BRCA1/BRCA2, et ce nouveau diagnostic de CPRCm. Pour toutes les autres mutations HRR, la combinaison enzalutamide/talazoparib est approuvée. Comme l'a mentionné le Dr Castro, à Madrid et dans l'Union européenne, la combinaison abiratérone/olaparib est approuvée pour toutes les mutations HRR, semble-t-il, et la combinaison abiratérone/niraparib est approuvée pour les mutations BRCA1 et BRCA2, du moins pour les patients comme celui-ci, qui progressent sous APT en monothérapie après une récurrence biochimique et qui développent maintenant un CPRCm.

## **PRINCIPALES CONCLUSIONS**

### **Dr Agarwal :**

Eh bien, cette conversation a été fascinante. Avant de conclure, donnons à chacun un message pratique à faire passer à notre auditoire. Dr Castro, je commencerai par vous.

### **Dr Castro :**

Les inhibiteurs de PARP sont la première thérapie ciblée disponible pour les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé. Nous pouvons traiter les patients atteints d'altérations BRCA et d'autres altérations HRR avec ces nouvelles thérapies qui ont démontré qu'elles amélioreraient réellement les résultats pour ces patients. Nous savons que ces patients ont des résultats très médiocres lorsqu'ils sont traités de manière conventionnelle. Nous devrions vraiment nous efforcer d'identifier ces patients et de leur proposer un traitement avec un inhibiteur de PARP dès que possible. Il peut s'agir d'une association avec un agent hormonal, s'ils n'en ont pas reçu auparavant, mais nous devons nous assurer de trouver ces patients et de leur proposer un inhibiteur de PARP.

### **Dr Agarwal :**

Merci. Vous avez raison, ces inhibiteurs de PARP pourraient être utilisés dans un avenir proche même chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué. C'est donc un point très valable.

Pour moi, le dépistage est essentiel. Il est regrettable de constater qu'un si grand nombre de patients ne se voient pas proposer d'analyse du tissu tumoral ou de test génomique de la tumeur. Il faut faire un dépistage de la lignée germinale. Toutes les lignes directrices dignes de ce nom et tous les groupes d'experts recommandent des tests génomiques sur le tissu tumoral. Si le tissu tumoral n'est pas disponible, des tests somatiques peuvent être effectués par le biais de l'ADNct, que nous appelons biopsies liquides. Sans oublier des tests germinaux, car un nombre significatif de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sont porteurs de mutations germinales dans leur famille, et ces mutations ont des implications sur leur propre diagnostic et leurs propres traitements. Je pense donc qu'il est indéniable que nous devons améliorer les taux de dépistage, qui ne sont pas suffisants à l'heure actuelle.

Étant donné que de nombreux patients ne reçoivent pas de traitement ultérieur et que l'évolution de la maladie est si agressive chez les patients porteurs de mutations HRR sous traitement conventionnel, je fais de mon mieux pour utiliser les inhibiteurs de PARP le plus tôt possible, et dès que les inhibiteurs de PARP sont disponibles dans ma clinique. L'importance du dépistage et l'utilisation précoce des inhibiteurs de PARP sont donc les messages que je souhaite faire passer.

### **Dr Merseburger :**

Chers collègues, amis et invités, ce fut un grand plaisir. Comme toujours, j'ai beaucoup appris de mes collègues au sein de ce groupe, et en particulier du Dr Shore. J'apprends toujours beaucoup, je ne pense pas que c'était une compétition, mais plutôt une collaboration. Je pense que c'est ce que nous devrions tous faire ensemble pour nos patients dans la lutte contre le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. Découvrir de nouveaux modes d'action, explorer de nouvelles combinaisons dans le futur, afin de stabiliser au mieux, et avec un peu de chance, peut-être trouver un moyen de guérir ou d'arrêter la croissance de cette maladie. Merci beaucoup.

**Dr Shore :**

Il est essentiel de tester la lignée germinale somatique. Ce n'est plus une question de savoir si vous allez le faire, mais quand vous allez le faire de manière régulière et systématique. En outre, nous disposons de merveilleuses études, TALAPRO-2 et PROpel, qui ont démontré qu'il existe une synergie claire et nette entre un inhibiteur de PARP et un médicament agissant sur la voie du récepteur des androgènes, qui aidera non seulement les patients atteints de mutation BRCA, mais aussi les patients présentant d'autres mutations HRR, ainsi que tous les patients non HRR et de type sauvage. Il y a des différences dans les bénéfices, mais il y a clairement des similitudes entre les populations en ce qui concerne les profils d'effets indésirables. Il s'agit également de comprendre comment vous pouvez avoir cette conversation de prise de décision partagée avec votre patient afin de lui offrir les thérapies les plus efficaces. Je pense qu'il est important de s'éloigner du paternalisme historique, qu'il s'agisse d'agences gouvernementales ou de médecins, et de s'assurer que les patients ont la possibilité de prendre des décisions pour eux-mêmes avec leurs soignants.

Ainsi, je pense que la notion de l'utilisation d'équipes multidisciplinaires et, surtout, la prise de décision partagée, offrant aux patients la possibilité de réfléchir aux options pour optimiser de nouveaux mécanismes d'action tels que l'inhibition de PARP, l'inhibition des voies, de manière combinée, même si vous n'êtes pas positif pour une mutation HRR, devrait certainement être proposée, en fonction du pays dans lequel vous vivez et des approbations réglementaires établies.

**Dr Agarwal :**

Nous espérons que vous avez apprécié ce format amusant de Partie par trous. Je tiens à remercier notre auditoire de nous avoir écoutés et à remercier tout particulièrement notre groupe d'experts d'avoir partagé avec nous leurs précieuses connaissances et leur expertise. Ce fut un plaisir d'explorer ce sujet avec vous. Je vous remercie encore une fois.

Vous avez écouté CME sur ReachMD. Cette activité est fournie par AXIS Medical Education et bénéficie d'une subvention éducative de Pfizer.

Pour recevoir votre crédit CME gratuit, ou pour télécharger cette activité, rendez-vous sur [reachmd.com/axis](http://reachmd.com/axis). Merci de votre écoute.