

# 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

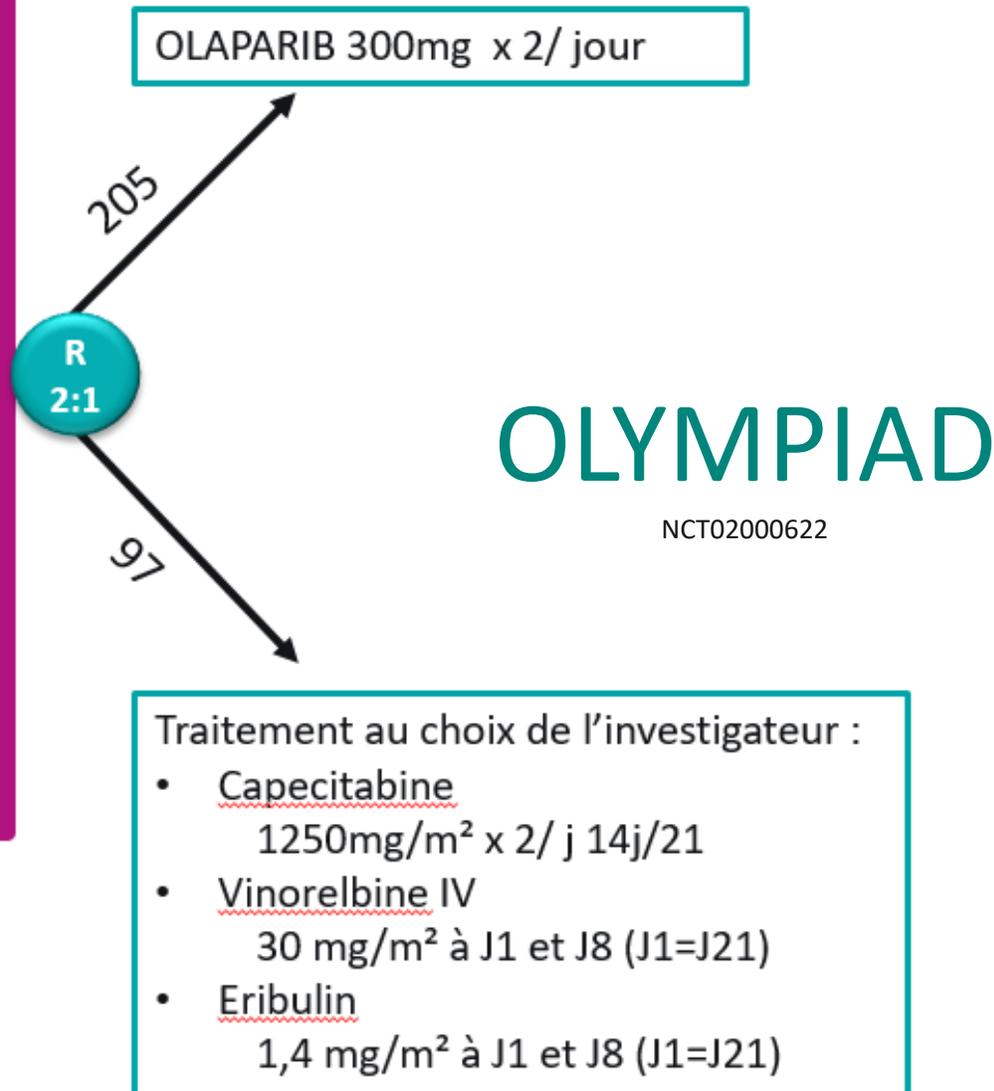
➤ Indication *THÉRANOSTIQUE*

# 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

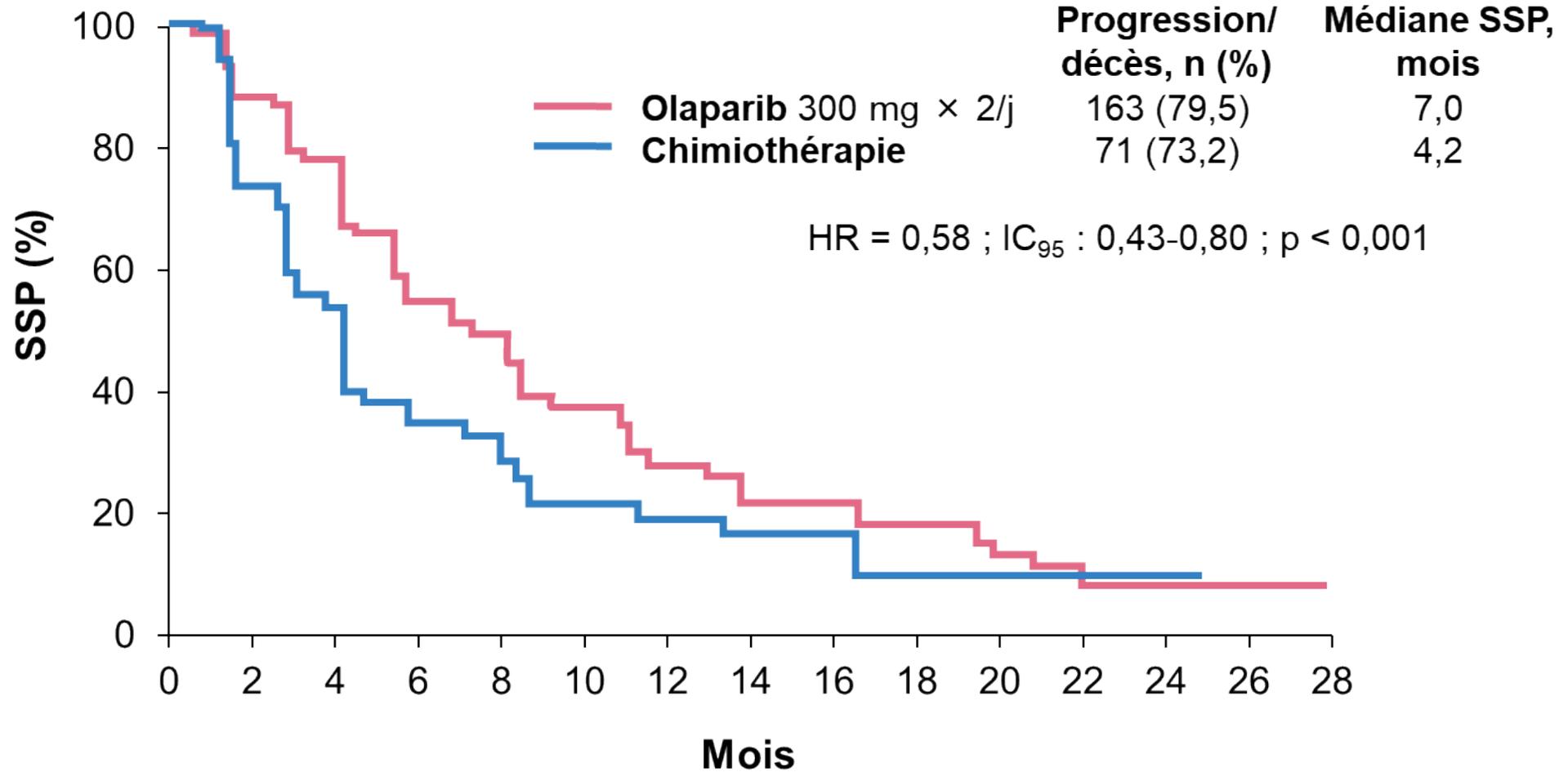
## Stratification

- 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

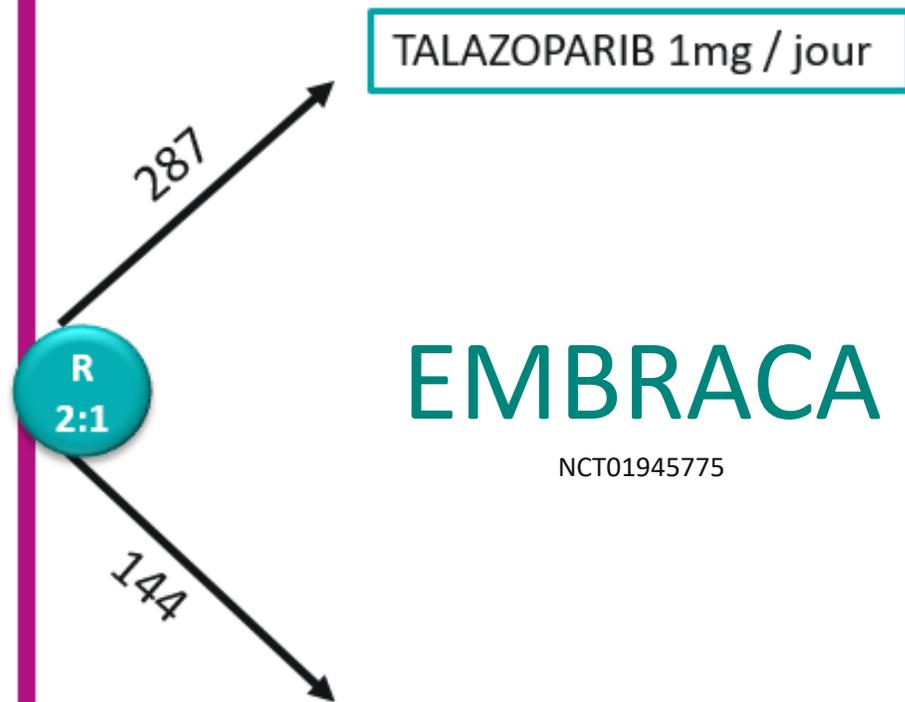
—	205	177	154	107	94	69	40	23	21	11	4	3	2	1	0
—	97	63	44	25	21	11	8	4	4	1	1	1	1	0	0

# 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**

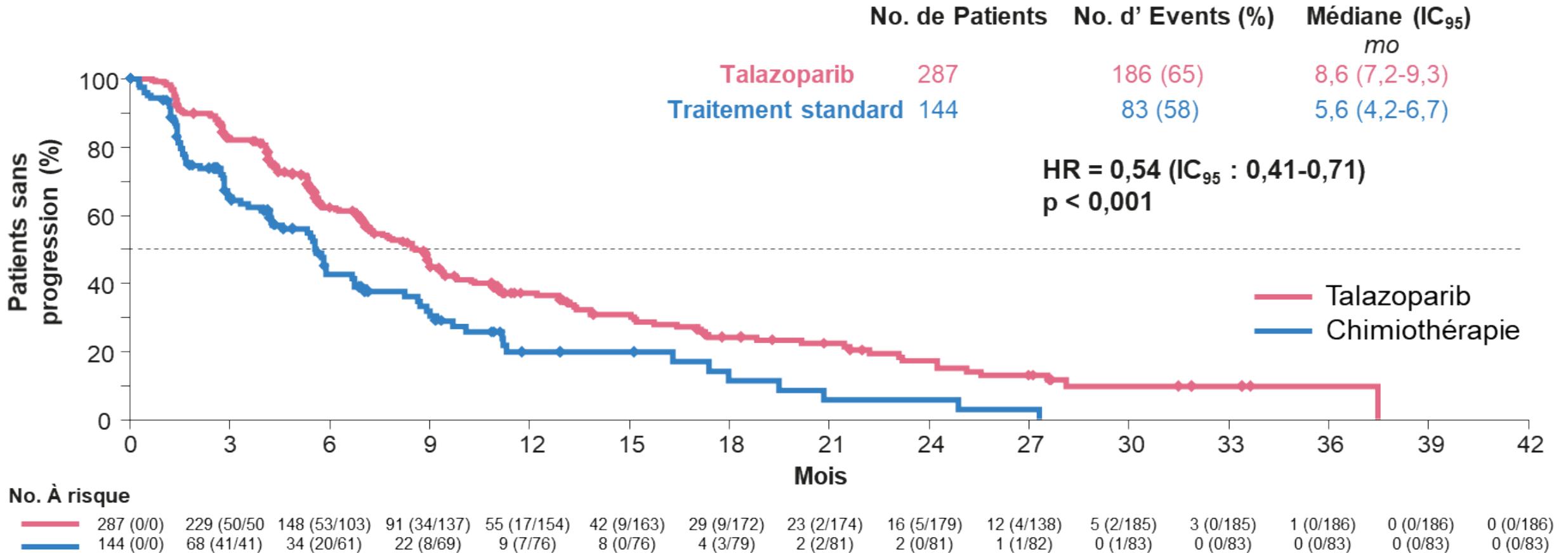


## Traitement au choix de l'investigateur :

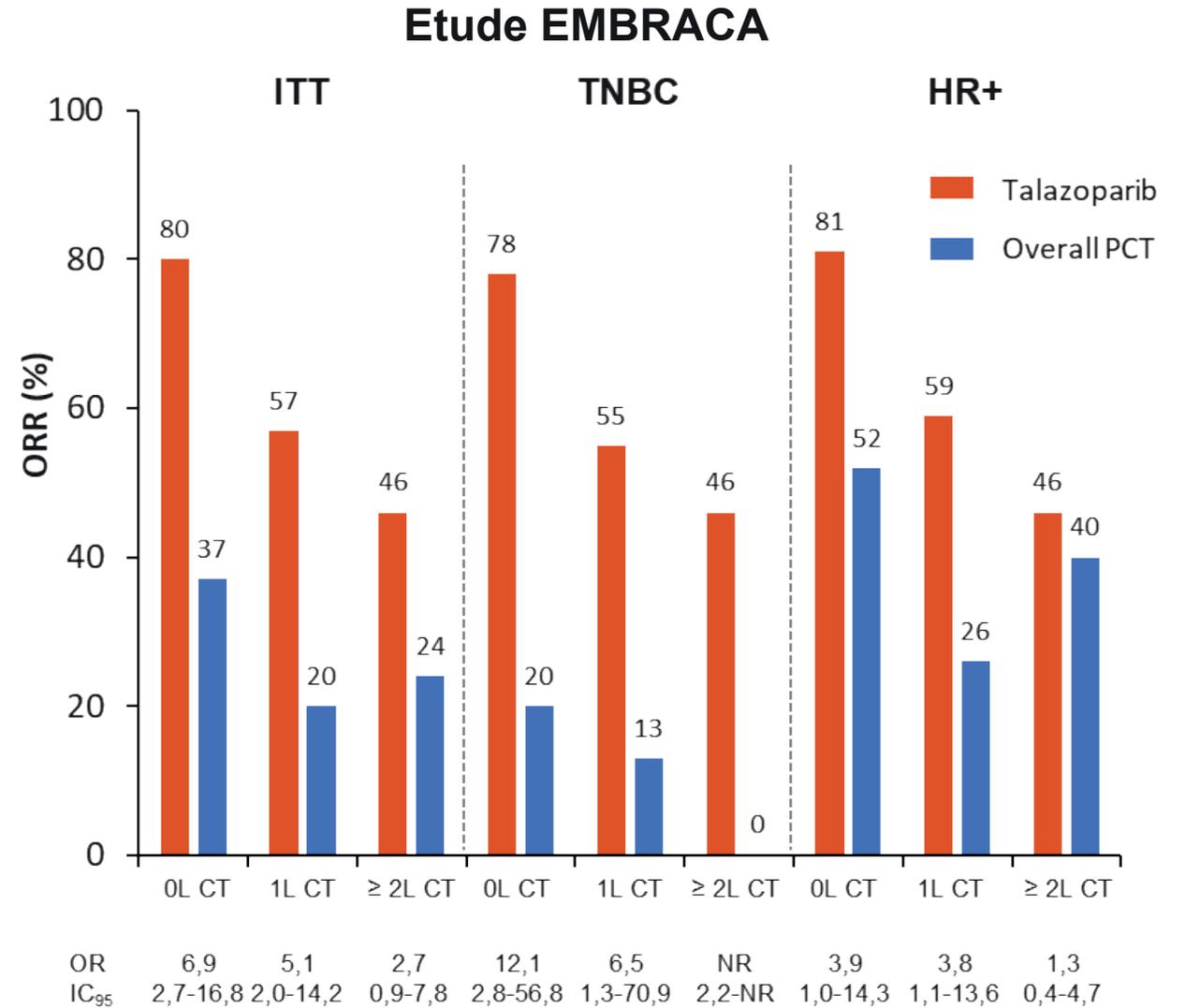
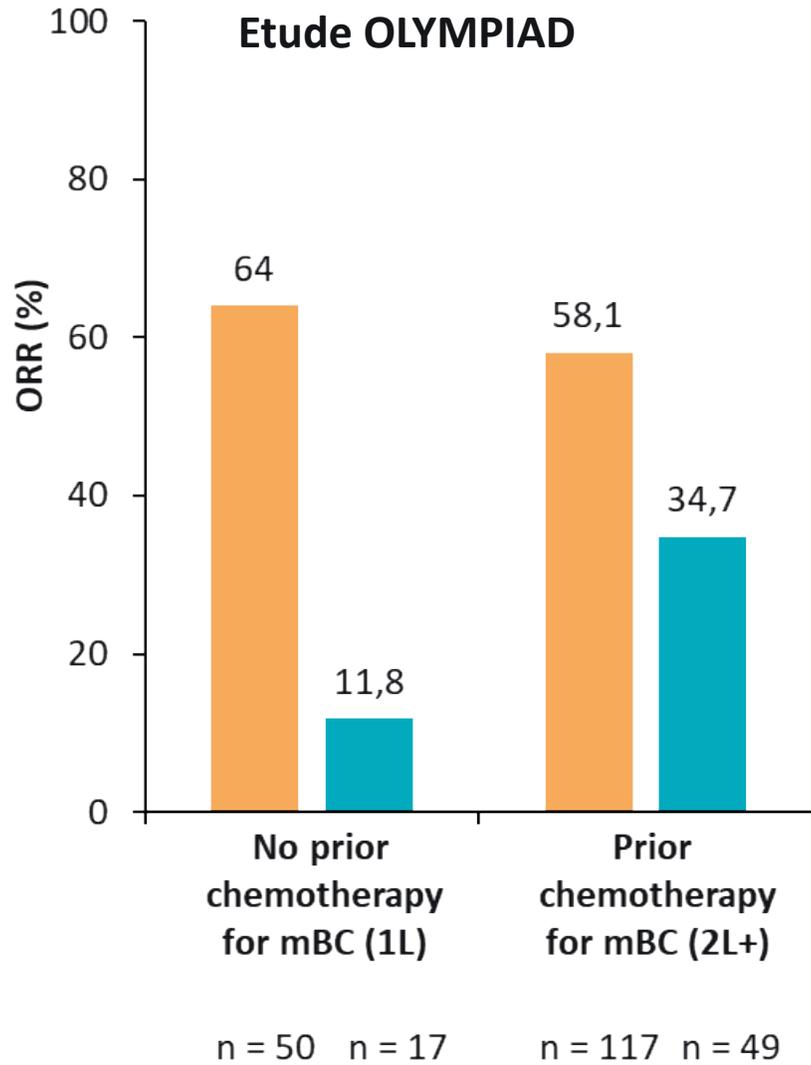
- Capecitabine,
- Vinorelbine
- Eribulin
- **Gemcitabine**

# 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

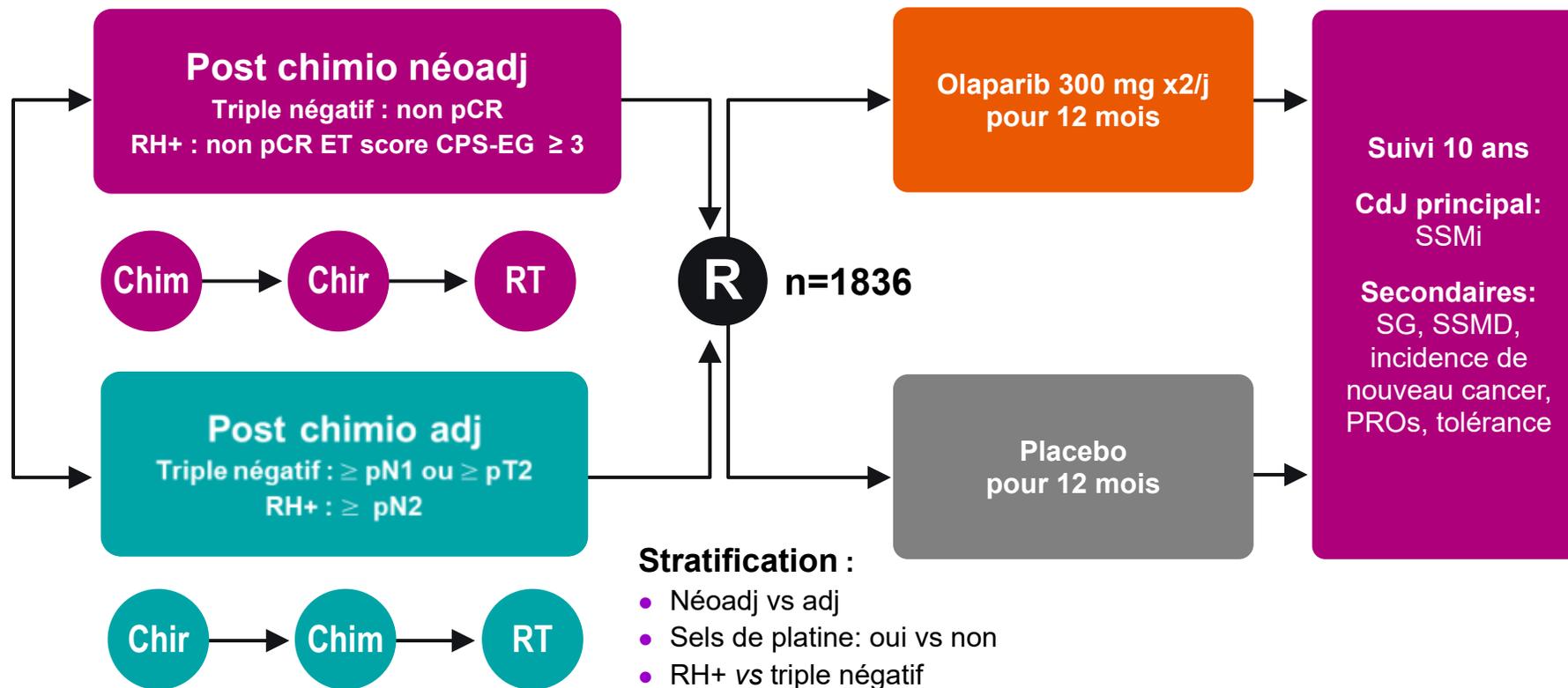
- ✓ en monothérapie
- ✓ cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif
- ✓ mutations germinales BRCA1/2
- ✓ Traitement antérieur par une anthracycline et/ou un taxane en situation (neo)adjuvante, localement avancée ou métastatique,
- ✓ Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs 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



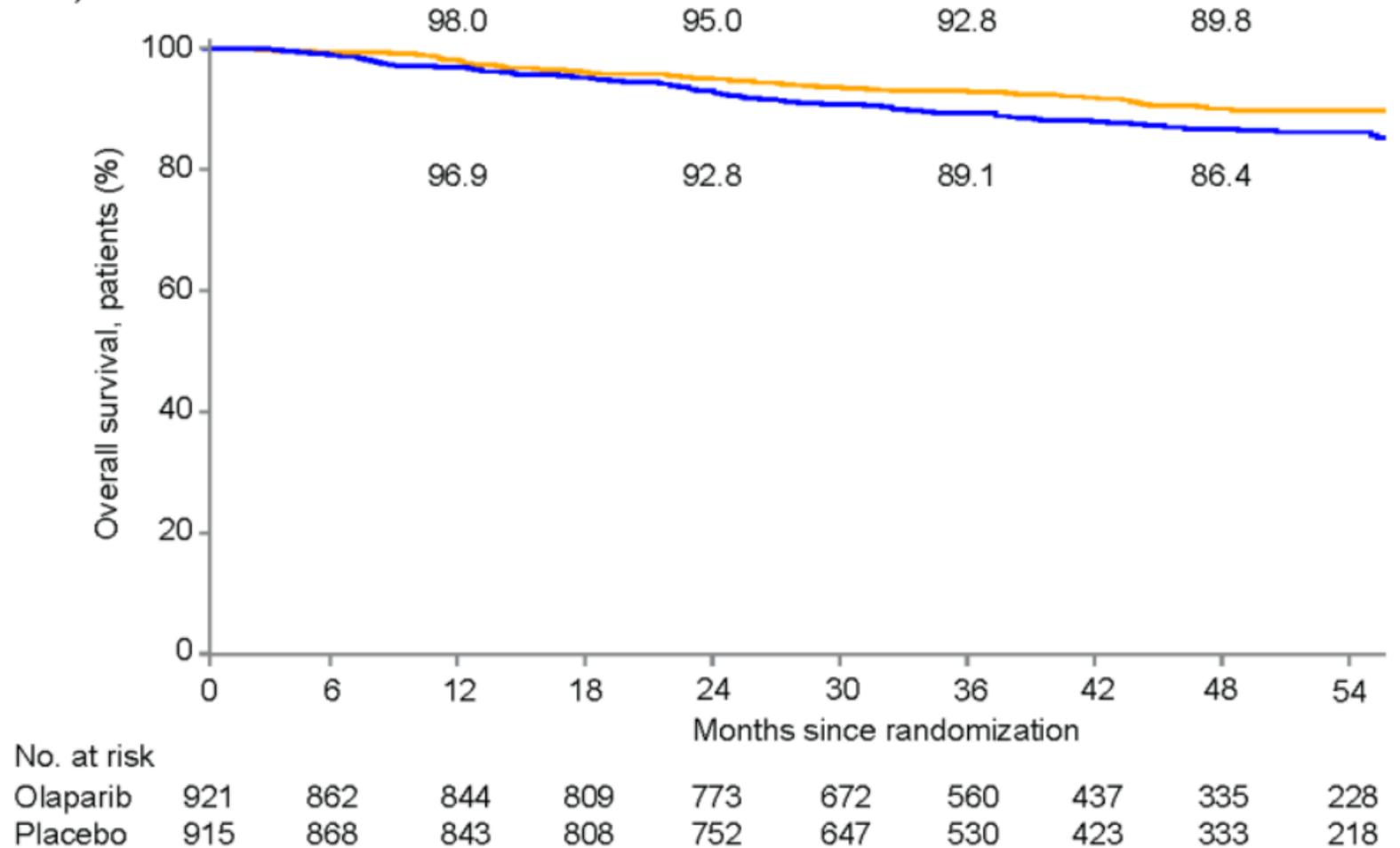
SSMi : Survie sans maladie invasive ; SG : Survie globale ; SSMD : Survie sans métastases à distance ; PROs : critères rapportés par les patients

# 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

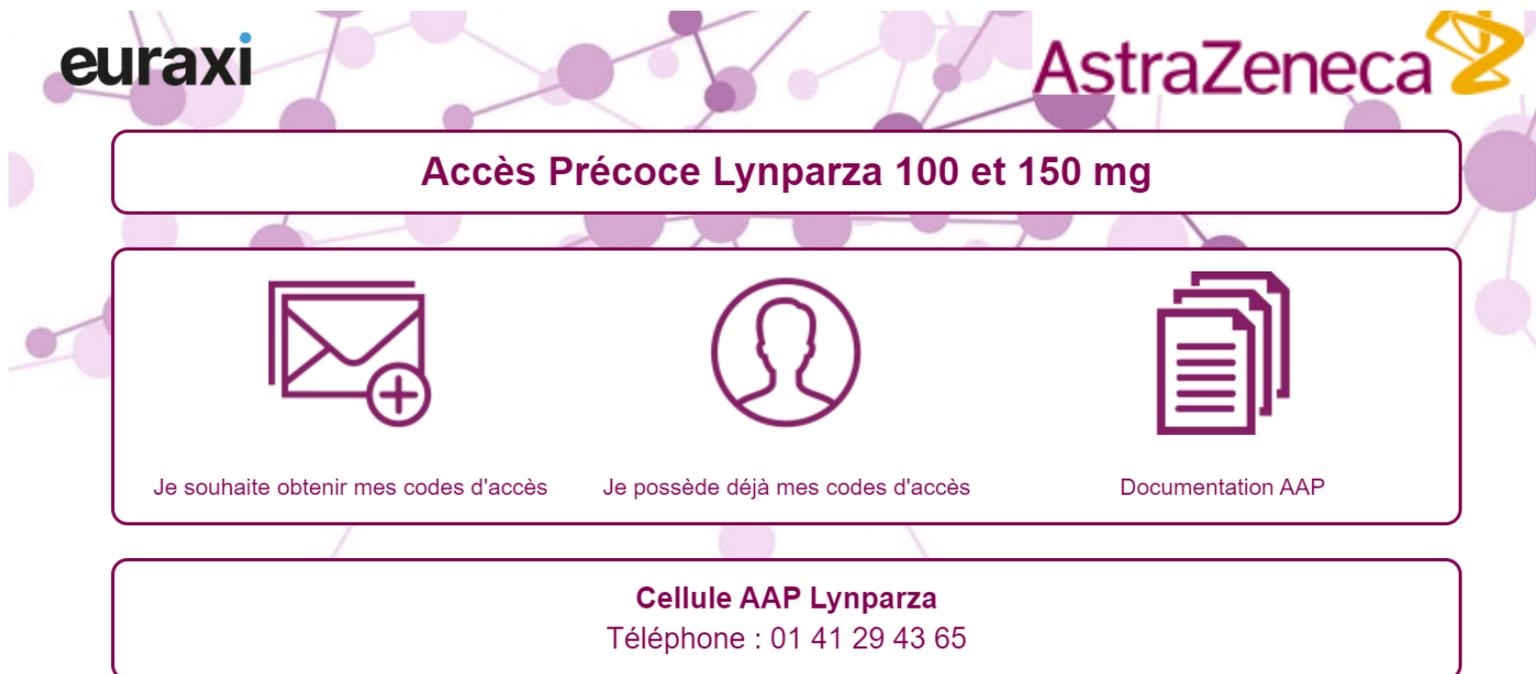


# CANCER DU SEIN PRÉCOCE

- **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***



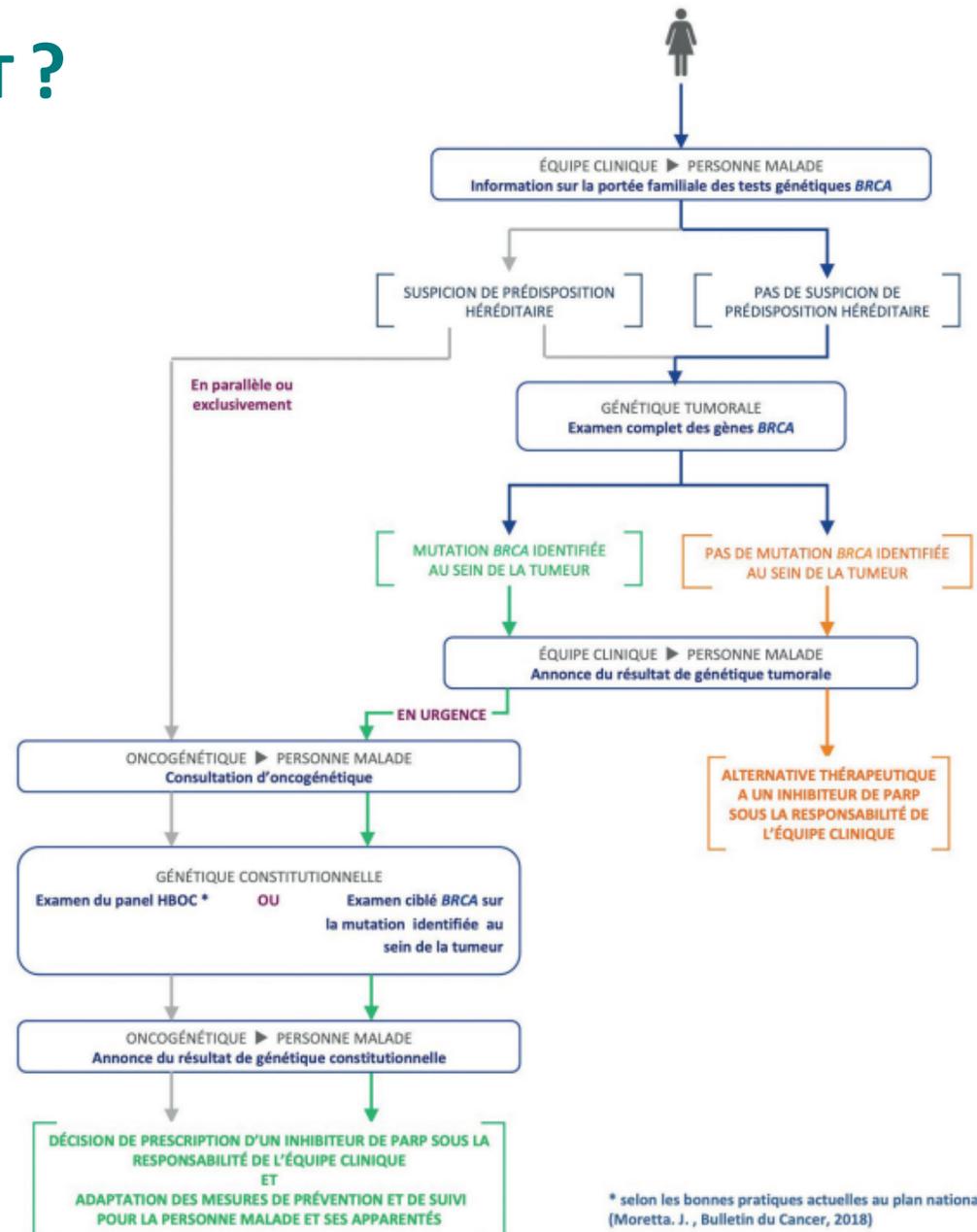
**ORGANISATION DES ANALYSES BRCA À VISÉE THÉRANOSTIQUE**



# 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 <b>uniquement</b> les anomalies constitutionnelles (héréditaires)	Les anomalies détectées peuvent être des anomalies constitutionnelles
<b>ECHANTILLON</b>	Sang <ul style="list-style-type: none"><li>• Très faible taux d'échec</li><li>• Détecte l'ensemble des altérations</li></ul>	Echantillon tumoral <ul style="list-style-type: none"><li>• Taux d'échec plus important</li><li>• Selon les plateformes, certaines altérations complexes peuvent ne pas être identifiées</li></ul>
<b>CIRCUIT</b>	Circuit oncogénétique en place Filière prioritaire opérationnelle	Circuit <ul style="list-style-type: none"><li>• Anapath local</li><li>• Anapath central</li><li>• Biologie moléculaire</li></ul>
<b>IMPLICATIONS</b>	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  $\geq 3$**

- 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 théranostique 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