

# Nouveautés thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire:

***Pr Jérôme ALEXANDRE***

*APHP Centre - Université de Paris  
Cochin Port Royal  
Institut de Recherche des Cordeliers  
Paris  
jerome.alexandre@aphp.fr*

# Conflits d'intérêt

- Astra-Zeneca, MSD, Roche, GSK, Eisai

# Les carcinomes ovariens

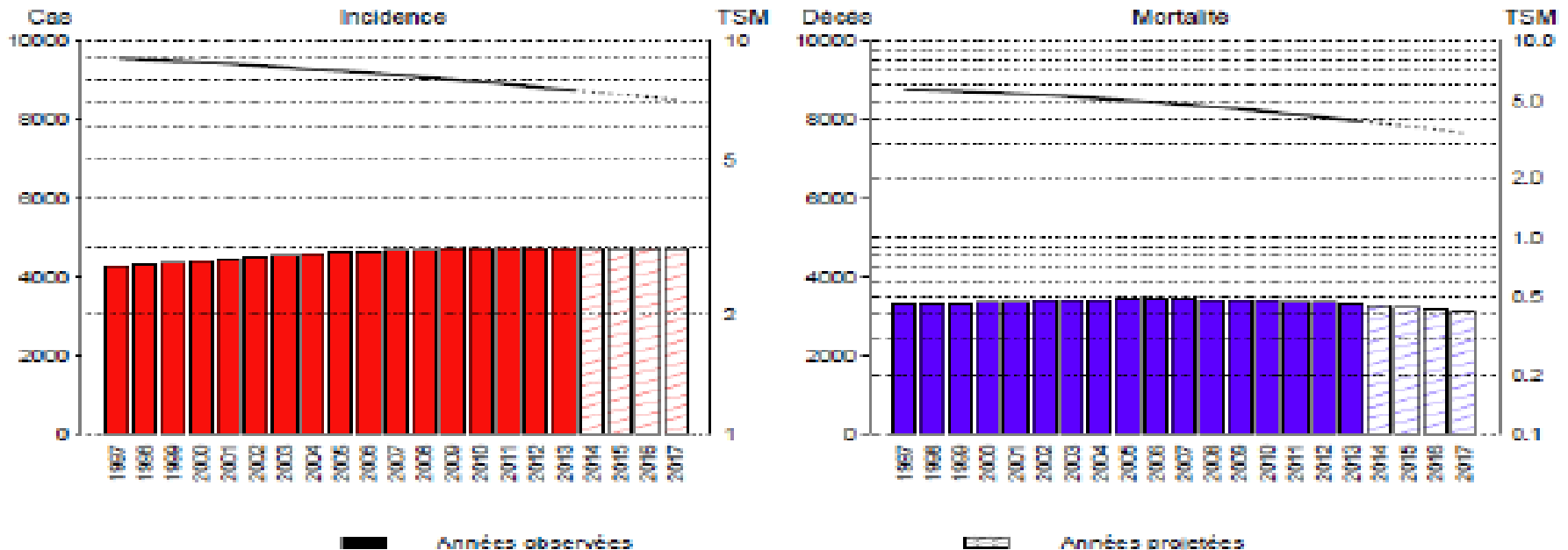
## 4<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer

2017

Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	TSM	Nombre de décès	TSM
4 714	7,1	3 111	3,4

(9,0 en 1997)

(5,8 en 1997)

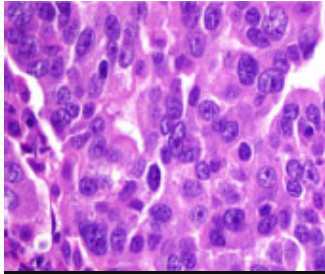


Evolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France

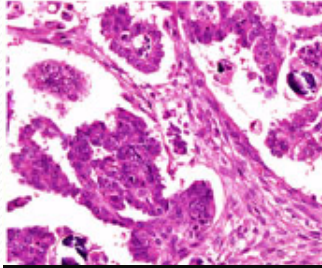
- Les inhibiteurs de PARP dans les **carcinomes séreux de haut grade**: pour qui ? Quels résultats sur le long terme ?
- Une nouvelle thérapeutique dans les **carcinomes séreux de bas grade**: les inhibiteurs de MEK

# Les carcinomes ovariens

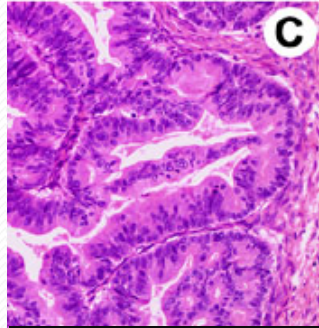
Prat J Virchows Arch 2012



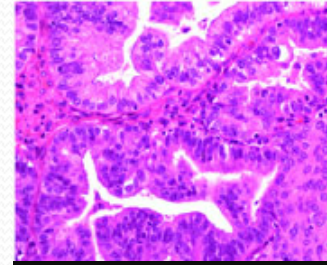
**Séreux  
haut grade  
(70%)**



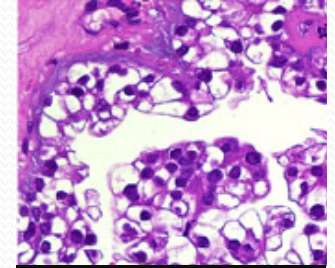
**Séreux  
Bas grade  
(< 5%)**



**Mucineux  
(< 5%)**



**Endo-  
métrioïde  
(15%)**



**Cellules  
claires  
(5%)**



Mutations de TP53, BRCA1/2  
Instabilité génomique



Mutations de  
KRAS, NRAS, BRAF



Mutations de KRAS  
Amplification HER2

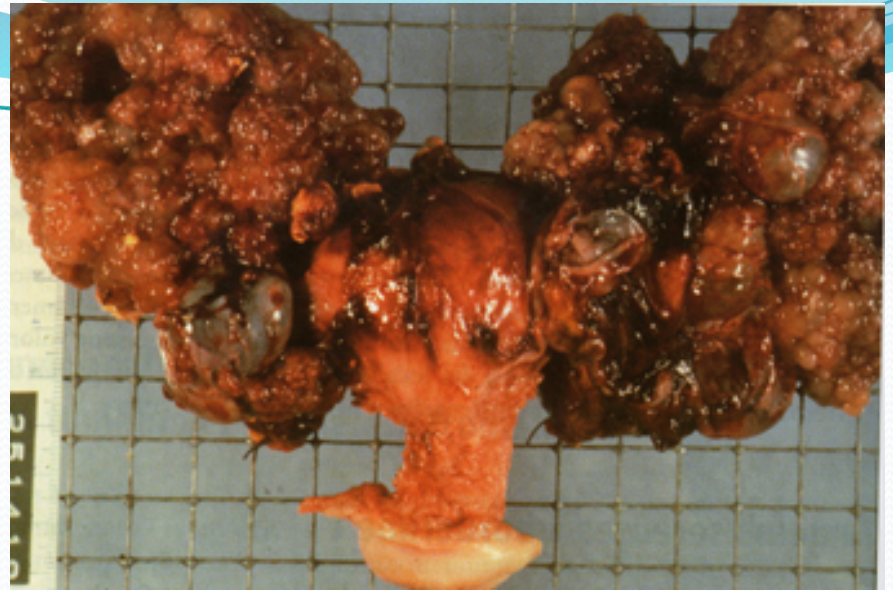


Mutations de  
PTEN,  $\beta$  CAT, PI3KCA



Mutations de  
ARID1A, PI3KCA

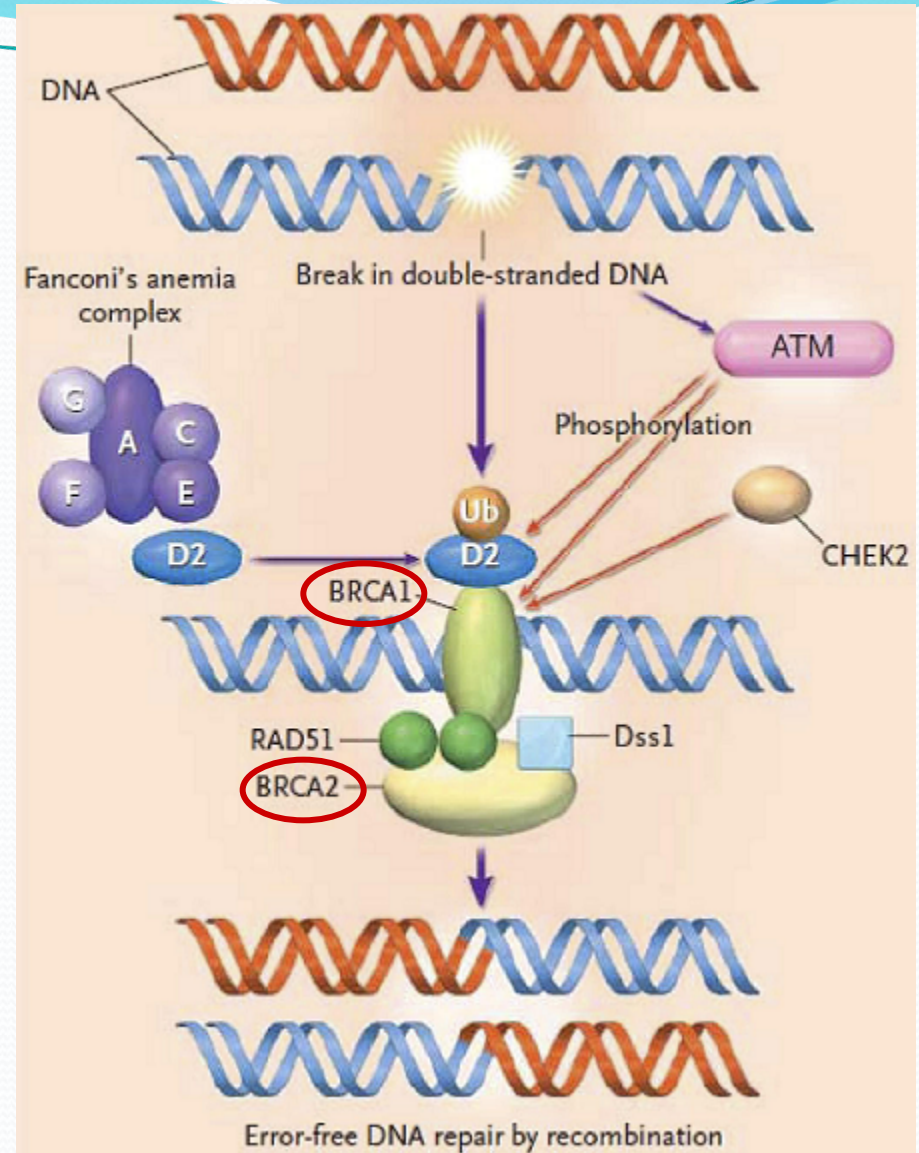
## Le carcinome séreux de haut grade



- Comportement agressif, forte chimiosensibilité initiale et rechutes très fréquentes
- Diagnostic à un stade avancé dans 75% des cas
  - Tumeur annexielle bilatérale de grande taille
  - Carcinose péritonéale habituelle
  - Forte lymphophilie mais métastases viscérales rares

## BRCA 1 et 2

- BRCA 1 et 2 sont nécessaires à la réparation des coupures double brin par **recombinaison homologue**
- Leur déficience est responsable d'une **instabilité génomique**
- Mutations de BRCA 1 (le plus souvent) ou 2 sont responsables de **90% des formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire**
- Les mutations germinales de BRCA1-2 sont observées dans **15-23% des Ca HG** (Alsop et al J Clin Oncol 2012)
  - Absent des autres types histologiques
  - Pas d'antécédent familial dans 44% des cas, survenue après 60 ans dans 27%



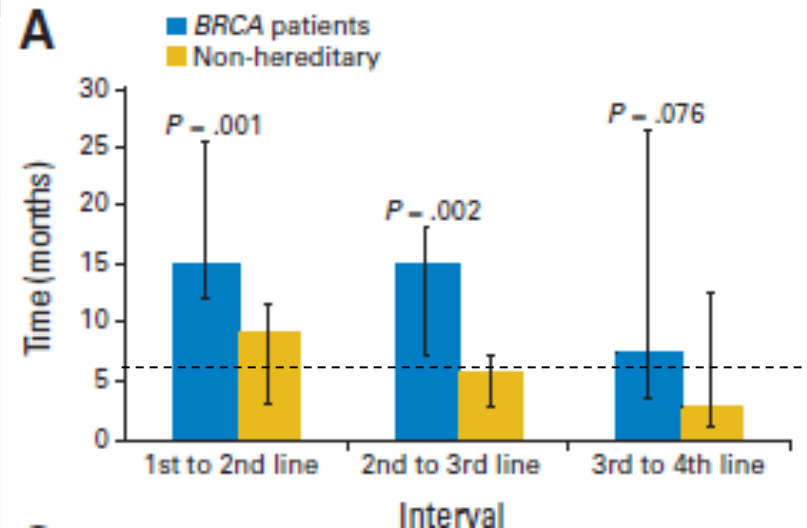
# BRCAMut et sensibilité aux platines

Taux de réponses au platine chez les pts avec ou sans mutation germinale BRCA

**Table 2.** Overall Response Rates at Relapse in *BRCA*-Positive and Nonhereditary Epithelial Ovarian Cancer Patients

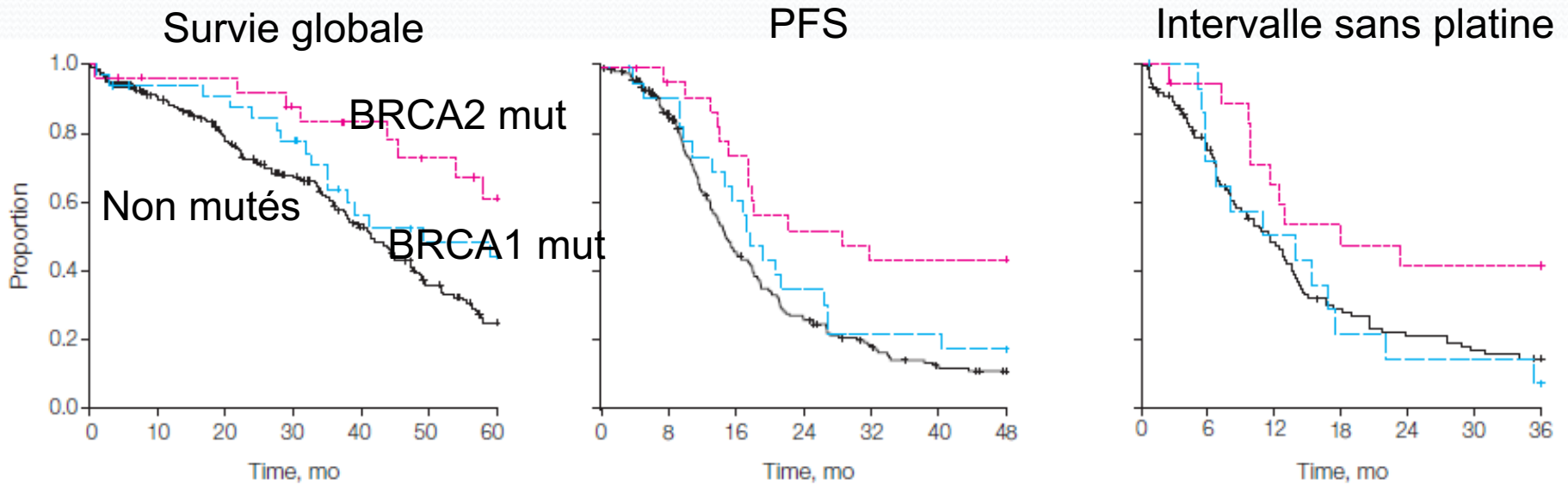
Treatment	No. of Patients	Complete and Partial Responses		<i>P</i>	Odds Ratio for Response	95% CI
		No.	%			
Second line						
All treatments					3.8	1.1 to 14.3
<i>BRCA</i> -positive	17	12	70.6	.035*		
Nonhereditary	31	12	38.7			
Platinum-based					16.7	1.7 to 100
<i>BRCA</i> -positive	12	11	91.7	.004*		
Nonhereditary	22	9	40.9			
Nonplatinum					0.5	0.0 to 6.7
<i>BRCA</i> -positive	5	1	20.0	.99†		
Nonhereditary	9	3	33.3			

Intervalle libre sans maladie

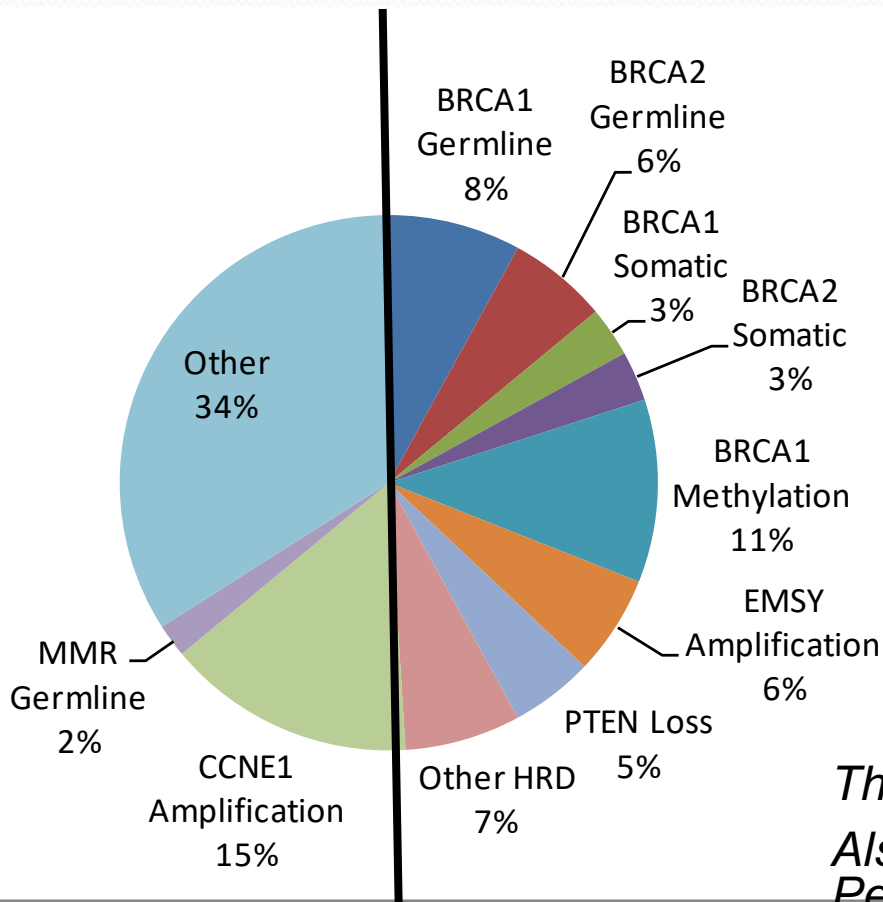




# Sensibilité aux platines en fonction du type d'anomalie moléculaire: BRCA 1 vs BRCA2



# Déficiences de la recombinaison homologue dans 50% des Ca HG : Le phenotype HRD



- **Mutation germinale** (15-23%) ou **somatique** (6-10%) de BRCA1 ou 2
- Autres mutations (9%): ATM, PALB2, BARD1, BRIP1...
- Hyperméthylation du promoteur de BRCA1
- Amplification d'un gene capable d'inactiver BRCA2: EMSY

....

*The Cancer Genome Atlas Project, Nature 2011*

*Alsop et al J Clin Oncol 2012*

*Pennington et al. Can Res 2013*

# Comment reconnaître les tumeurs HRD en pratique ?

- Sensibilité au platine: mais non pertinent en 1<sup>ère</sup> ligne
- Mutation tumorale de BRCA 1 ou 2 (50% des cas)
- Mise en évidence des altérations chromosomiques spécifiques: méthode basée sur les polymorphismes nucléotidiques = test commercialisé par Myriad
  - Coûteux(4000 e)
  - Quelques faux-négatifs
  - Tests alternatifs en cours d'évaluation: immunofluorescence, profil d'expression par RNA seq, analyse par IA des lames histologiques ....



# Utilisation des inhibiteurs de PARP dans les tumeurs HRD en 1<sup>ère</sup> ligne

# Standards thérapeutiques en 1<sup>ère</sup> ligne avant les PARPi

**Chirurgie radicale, d'emblée si possible**

**techniquement ou intervallaire:** hysterectomie +  
annexectomie bilat, omentectomie, curage si adénopathies

**6-8 cycles de carboplatine (AUC 5-6) et paclitaxel (175  
mg/m<sup>2</sup>, 3h), I.V. toutes les 3 semaines**

**Bevacizumab 15 mg/kg** concomitant à la chimiothérapie  
puis poursuivis en maintenance pour 22 cycles au total

Bénéfice transitoire sur le risque de rechute (disparait à 2 a)

Pas de bénéfice sur la survie globale (sauf peut-être si  
chirurgie incomplète)

**Nombreuses contre-indications**

*Perren TJ et al N Engl J Med 2011  
Burger RA et al. N Engl J Med 2011*



# Rôle de la Poly-ADP-Ribose Polymérase (PARP) dans la réparation des coupures simples brins par le système BER

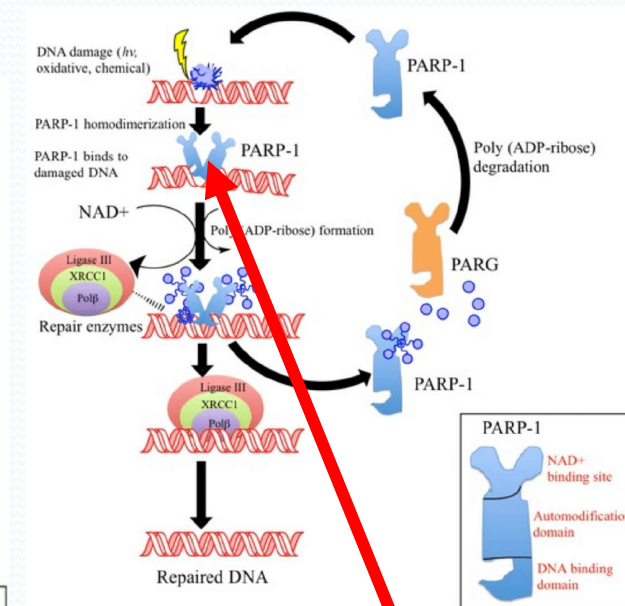
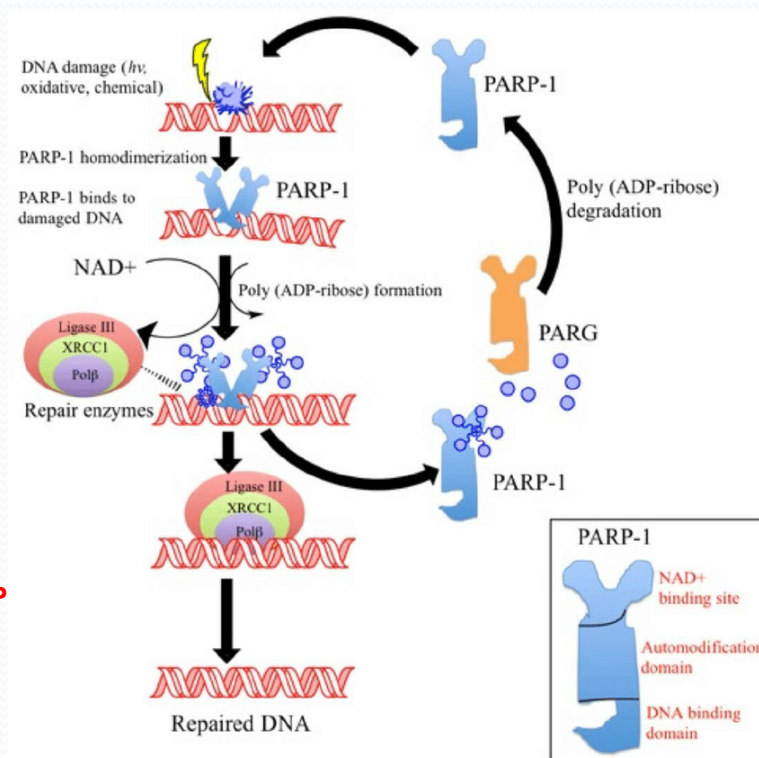
Coupure ADN simple brin

Recrutement PARP

Synthèse PAR

Formation complexe réparation

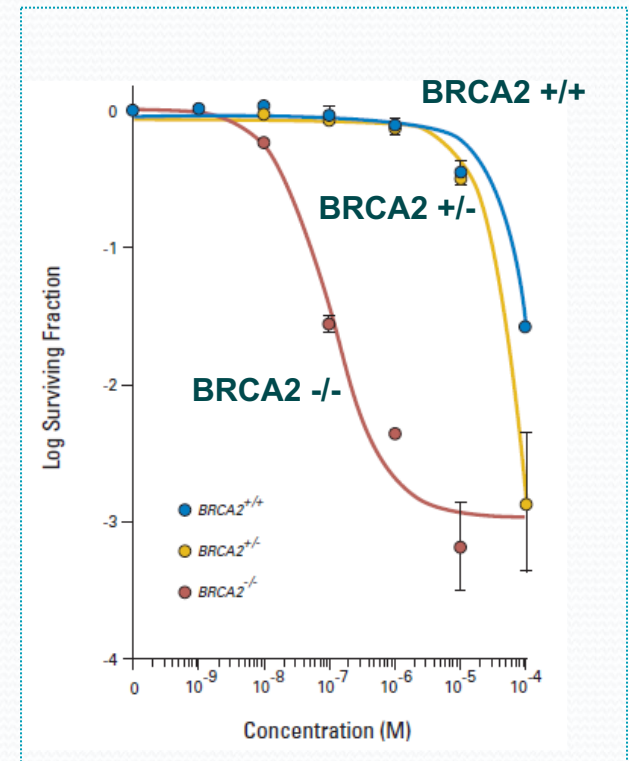
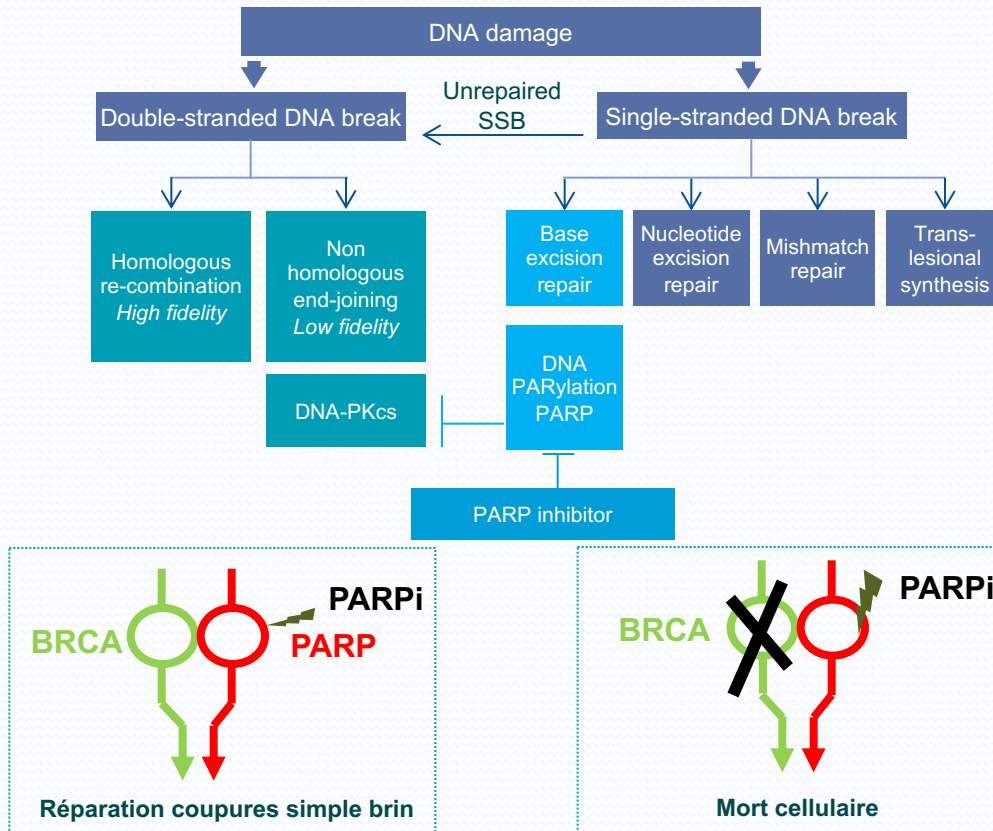
Recyclage PARP



**PARP1**

**Séquestration PARP sur le chromatine**  
**Non réparation coupure simple brin**  
**-> double brin après répliation**  
**-> réparation par recombinaison**  
**homologue**

# Les inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARPi) dans les tumeurs HRD: le concept de létalité synthétique



Lee JM *et al.* Ann Oncol 2014; Farmer H *et al.* Nature 2005.

# La famille des PARPi

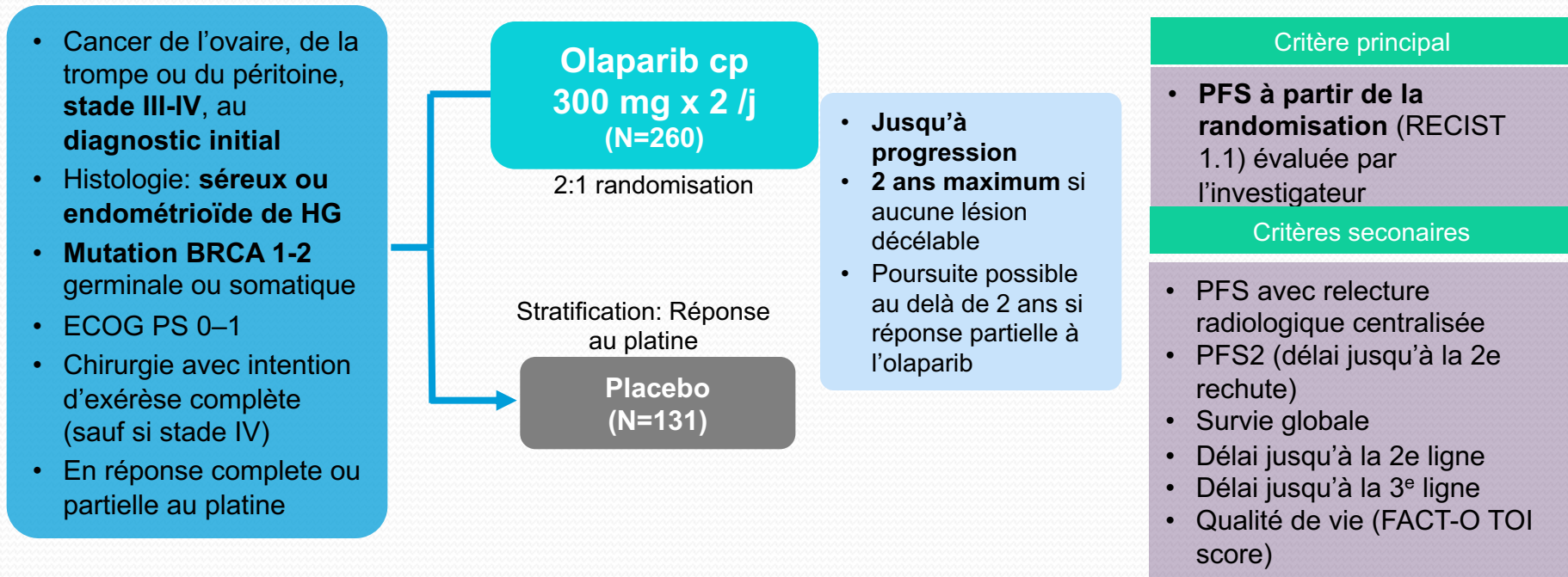
## 3 disponibles en clinique dans le cancer de l'ovaire

PARP inhibitor	Olaparib	Rucaparib	Niraparib	Talazoparib	Veliparib
Enzyme IC <sub>50</sub> PARP1	5 nM	2 nM	4 nM	0.6 nM	5 nM
Enzyme IC <sub>50</sub> PARP2	1 nM	0.3 nM	2 nM	0.4 nM	3 nM
Relative PARP trapping*	1	1	2	100	0.1
Dose for pivotal trials	300mg bd	600mg bd	300mg od	1 mg od	Not progressed as mono-therapy
Response Rate in platinum sensitive BRCAm Ovarian cancer at Ph 3 dose#	61.5%	69%	50%	50%	

\* From Murai et al (2012; 2014) | # From Pommier et al (2016)



# SOLO-1: Etude de phase III évaluant un traitement de maintenance par olaparib dans le cancer de l'ovaire BRCA mut **en première ligne**

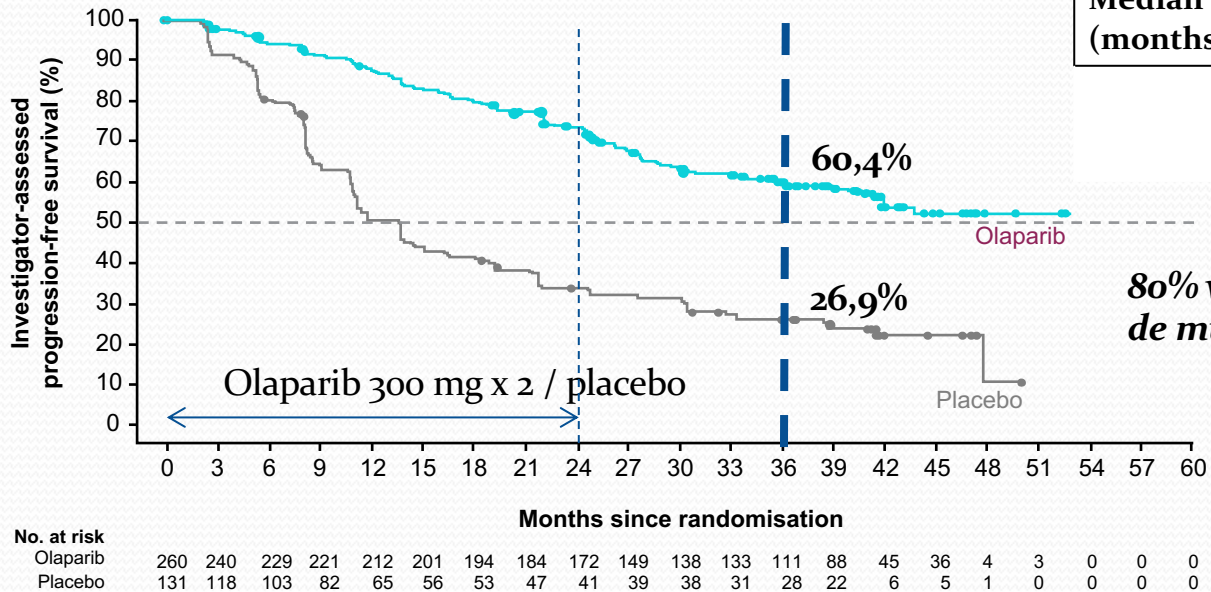


Puissance de 90% pour un risque alfa de 5%  
HR cible pour la PFS: 0.62 (médiane de 21 ms [olaparib] vs. 13 ms [placebo])

# Maintenance par olaparib en première ligne BRCA 1-2 mut: SOLO-1

Carcinome de HG muté BRCA 1 ou 2  
 Stades III-IV, sensibilité à 6 cycles carboplatine paclitaxel

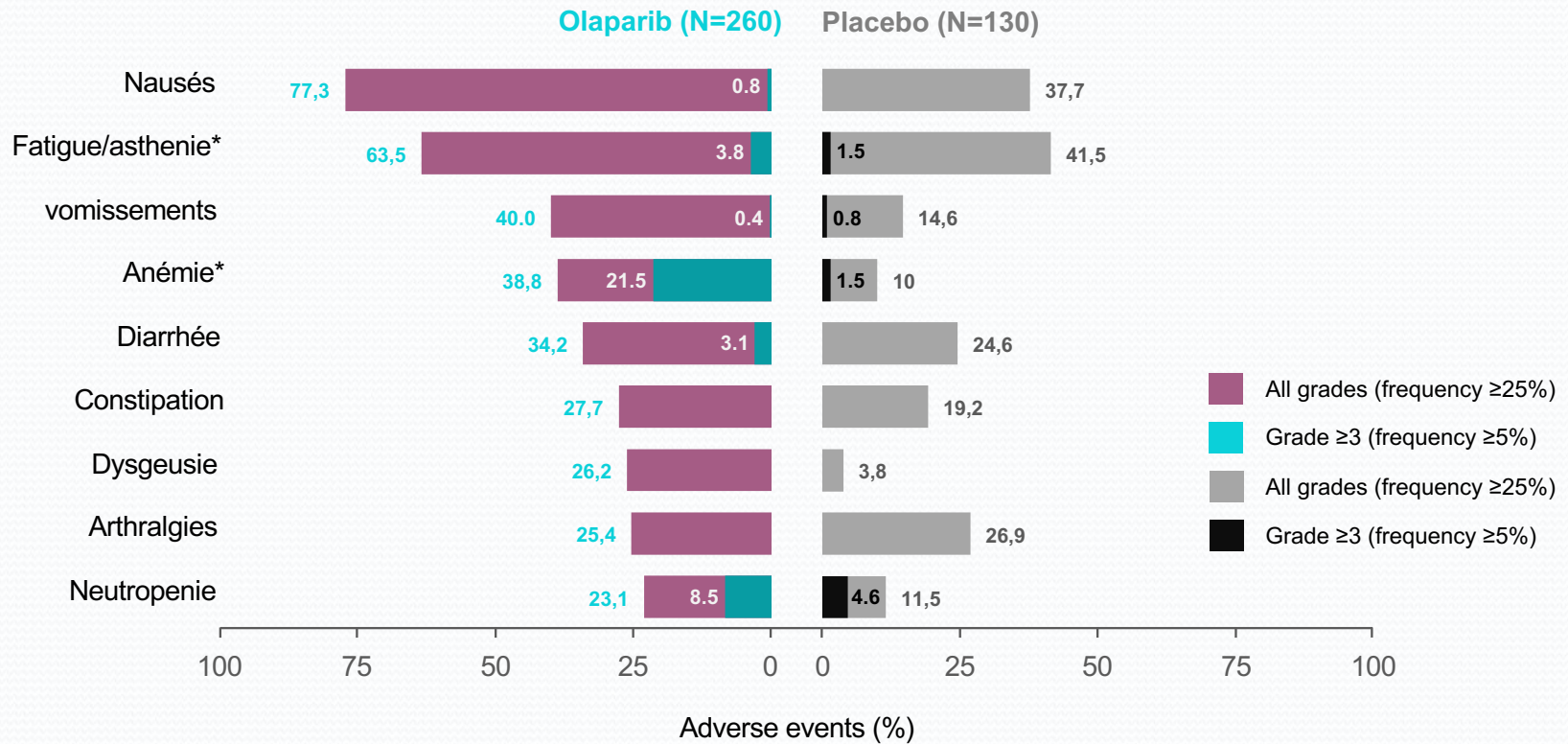
	Olaparib	Placebo
Events, N (%)	102 (39.2)	96 (73.3)
Median PFS (months)	NR	13.8
	HR=0.30 95% CI: 0.23, 0.41 p<0.001	



**Suivi à 5 ans**  
**PFS médiane: 56,0 ms vs 13,8 ms**  
**PFS 5 ans: 48% vs 21%**  
 (Banerjee ESMO 2020)

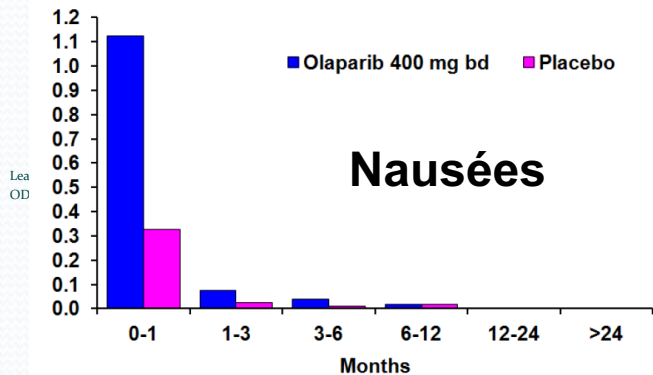
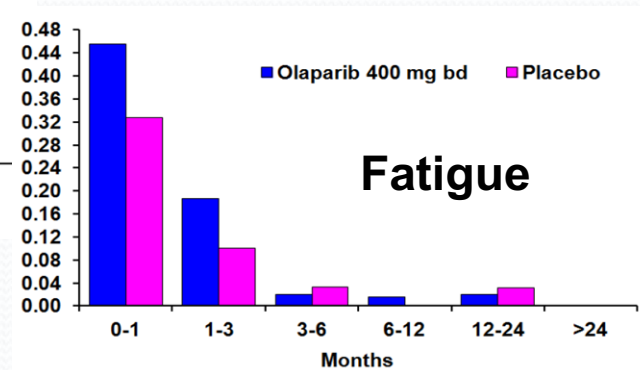
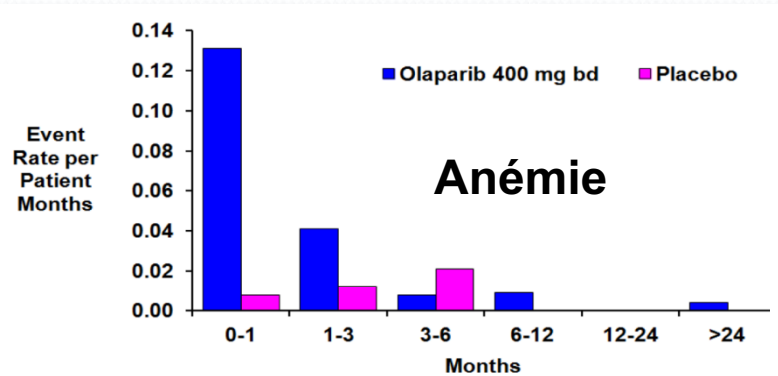
Moore K et al. N. Engl. J. Med. (2018)

# Et les plus fréquents



- \*Grouped term
- AE = adverse event
- 1. Moore K et al. Oral presentation LBA7\_PR, ESMO (2018)

## Etude 19: évolution de la tolérance au cours du temps



# Arrêts de traitement et réduction de posologie



	Olaparib (N=260)	Placebo (N=130)
<b>EI entraînant une interruption temporaire, N (%)</b>	135 (51.9)	22 (16.9)
<b>EI entraînant une réduction de dose, N (%)</b>	74 (28.5)	4 (3.1)
<b>EI entraînant un arrêt définitif du traitement, N (%)</b>	30 (11.5)	3 (2.3)

- Causes les plus fréquentes d'arrêts définitifs
  - Nausées (2.3% in the olaparib group vs. 0.8% in the placebo group)
  - Anémie (2.3% in the olaparib group vs. 0% in the placebo group)

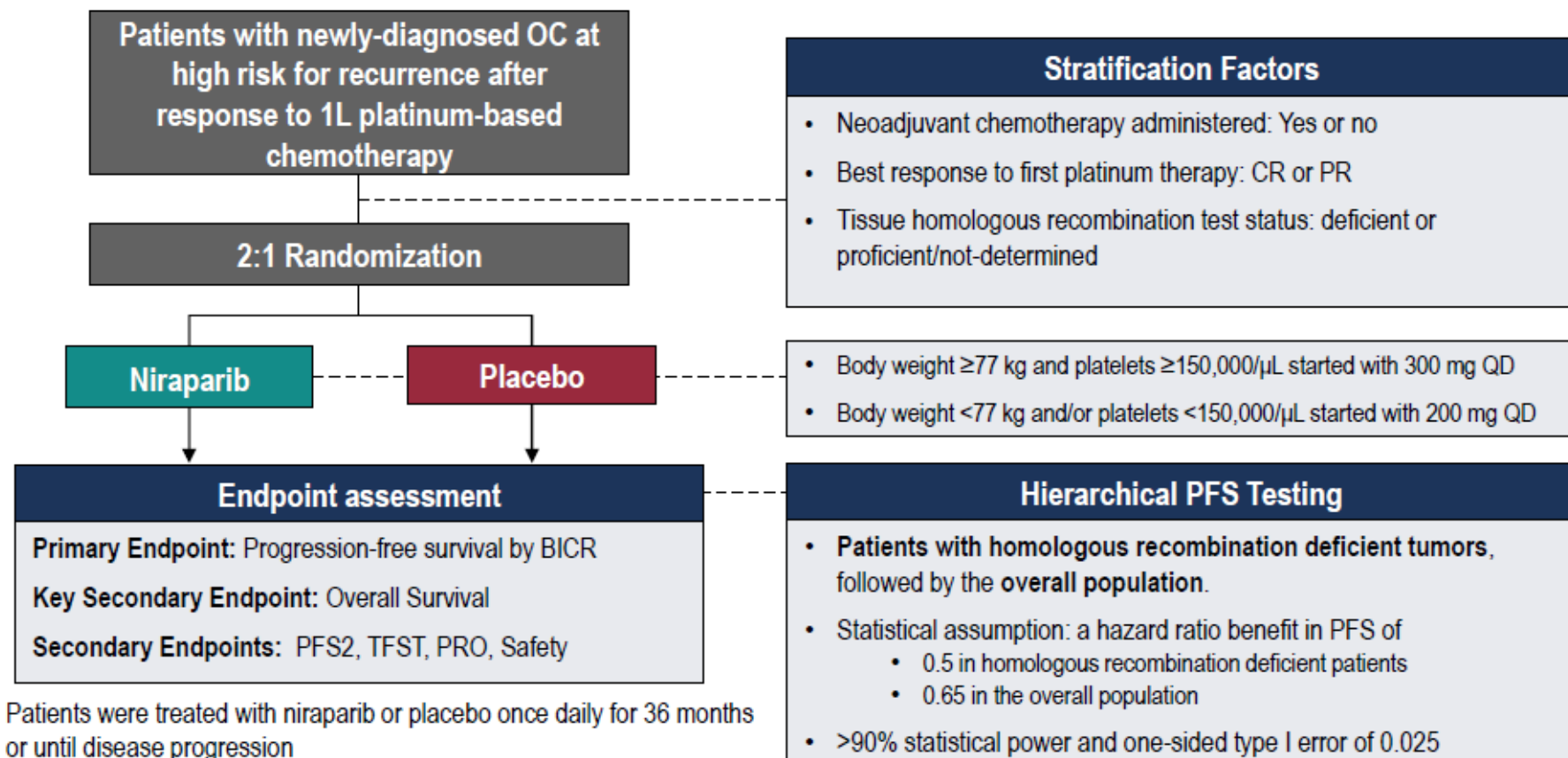
1. Moore K et al. N. Engl. J. Med. (2018) ePub ahead of print [supplementary appendix]; 2. Moore K et al. Oral presentation LBA7\_PR, ESMO (2018)

# El d'intérêt

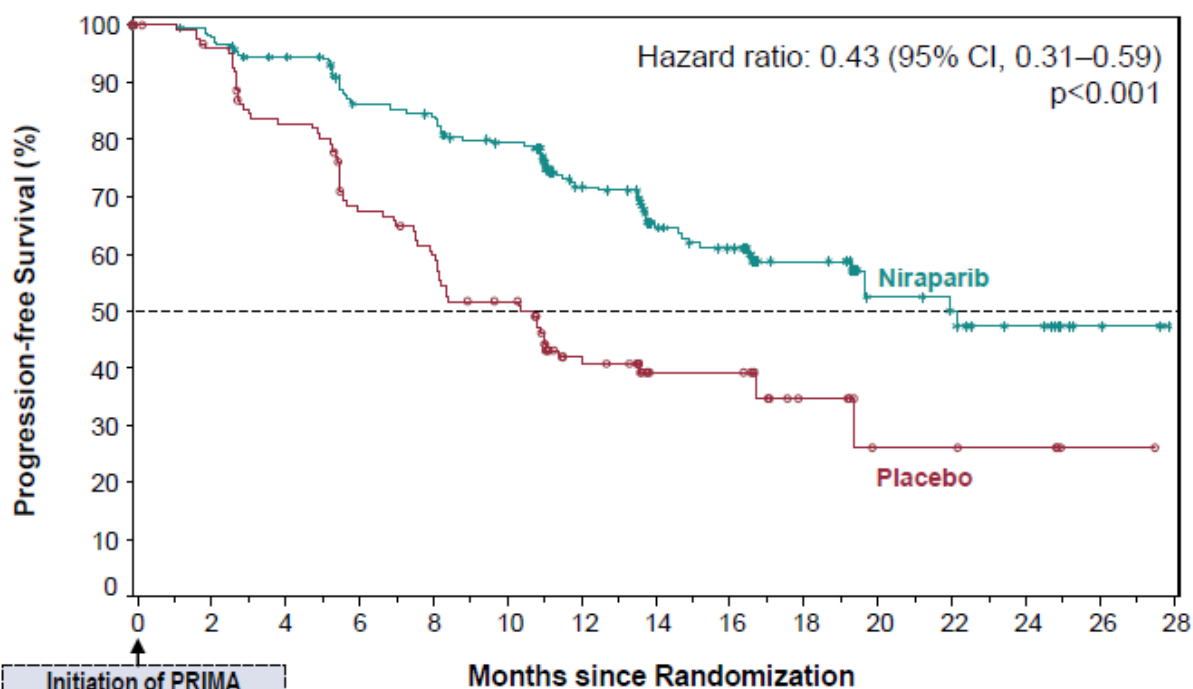
	<b>Olaparib (N=260)</b>	<b>Placebo (N=130)</b>
<b>LAM / myélodysplasies,* N (%)</b>	3 (1.2)	0
<b>Nouveaux cancers,† N (%)</b>	5 (1.9)	3 (2.3)
<b>Pneumopathie interstitielle, N (%)</b>	5 (1.9)	0

- 1. Moore K et al. Oral presentation LBA7\_PR, ESMO (2018); 2. Moore K et al. N. Engl. J. Med. (2018) ePub ahead of print

# PRIMA Trial Design



# PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the HR-deficient Population



57% reduction in hazard of relapse or death with niraparib

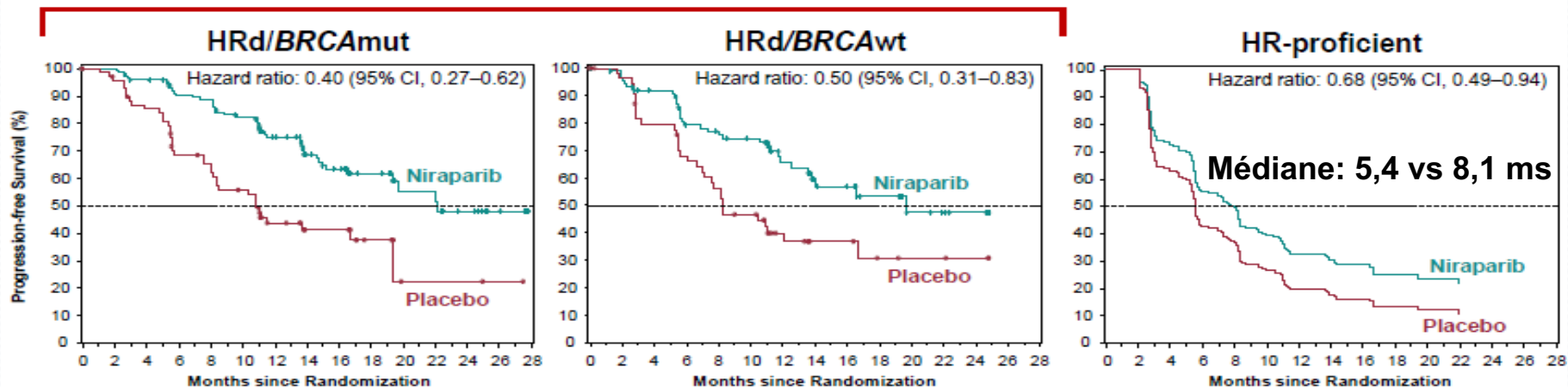
	Niraparib (n=247)	Placebo (n=126)
<b>Median PFS</b>		
months (95% CI)	21.9 (19.3–NE)	10.4 (8.1–12.1)
<b>Patients without PD or death (%)</b>		
6 months	86%	68%
12 months	72%	42%
18 months	59%	35%

Niraparib	247	231	215	189	184	168	111	76	66	42	22	19	13	4	0
Placebo	126	117	99	79	70	57	34	21	21	11	5	5	4	1	0



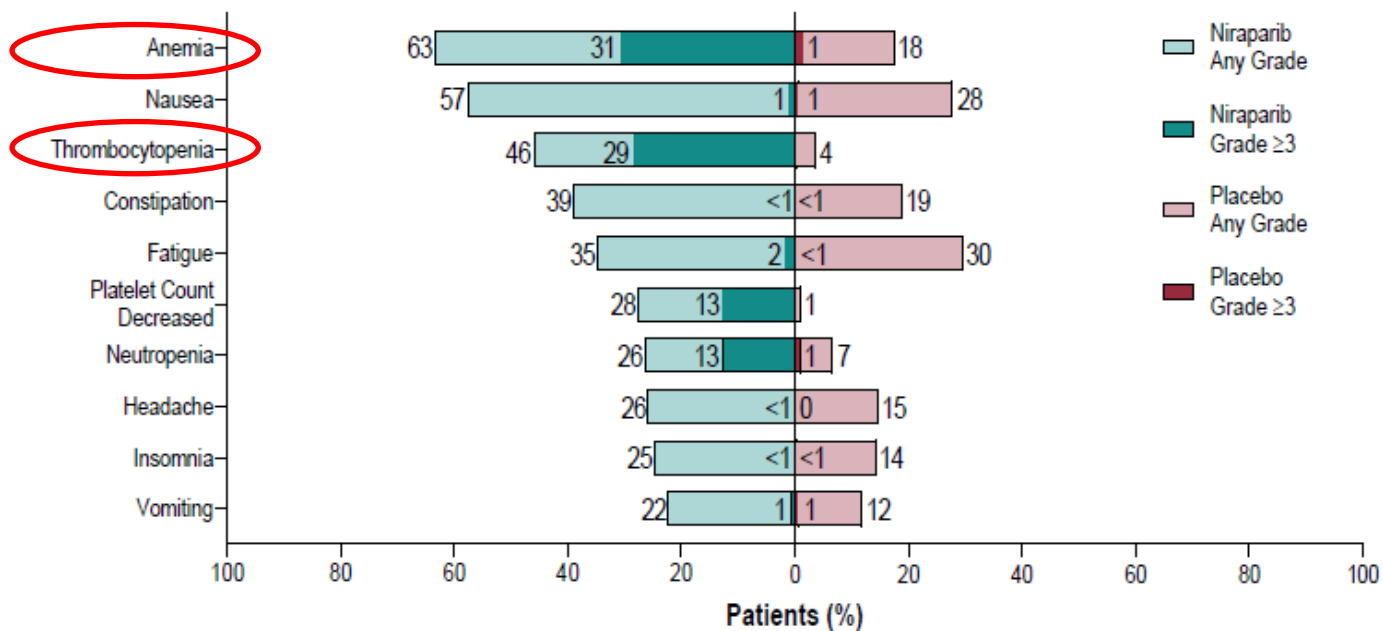
# PRIMA PFS Benefit in Biomarker Subgroups

## Homologous Recombination Deficient (HRd)



- Niraparib provided similar clinical benefit in the HRd subgroups (*BRCAMut* and *BRCAwT*)
- Niraparib provide clinically significant benefit in the HR-proficient subgroup with a 32% risk reduction in progression or death

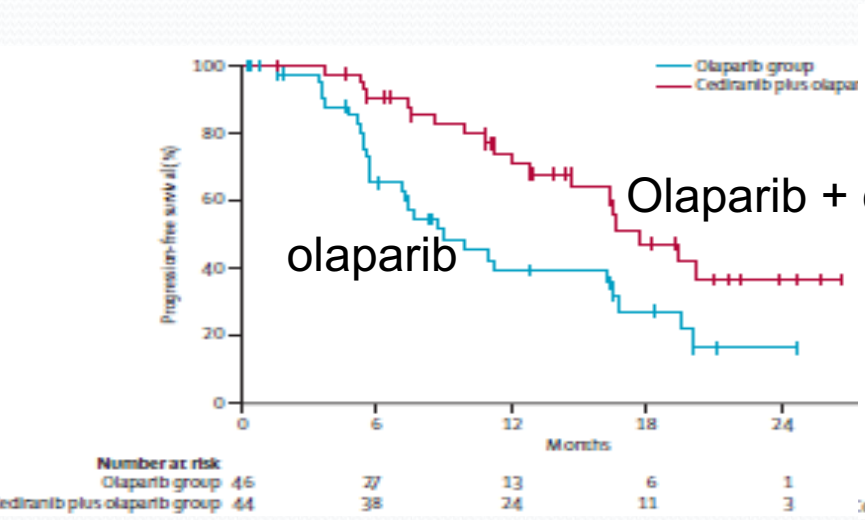
# PRIMA Safety



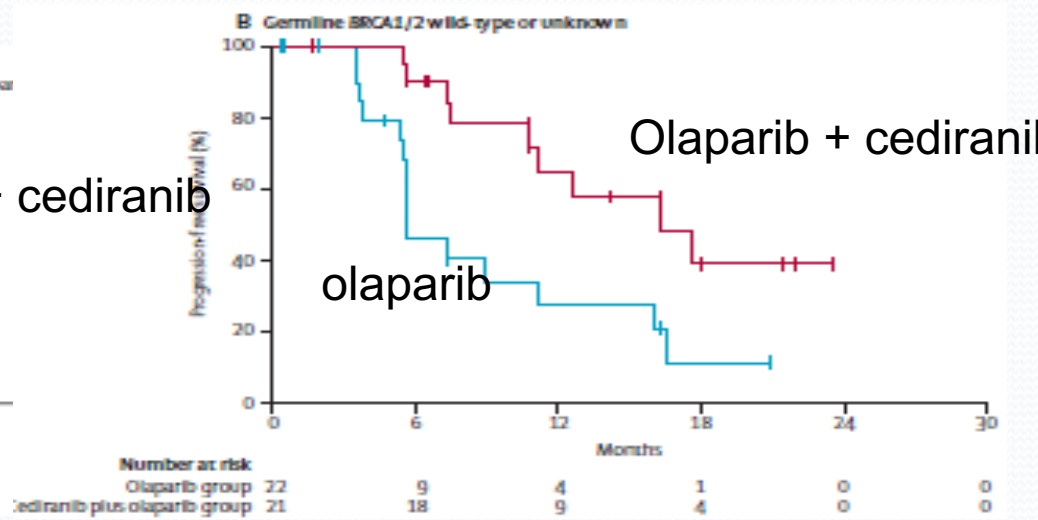
<b>Adverse Event, no. (%)</b>	<b>Niraparib (n=484)</b>	<b>Placebo (n=244)</b>
Any TEAE	478 (98.8)	224 (91.8)
Grade $\geq 3$	341 (70.5)	46 (18.9)
Led to treatment discontinuation	58 (12.0)	6 (2.5)
Led to dose reduction	343 (70.9)	20 (8.2)
Led to dose interruption	385 (79.5)	44 (18.0)
TEAEs leading to death	2 (0.4)	1 (0.4)

# Combinaison d'un PARP i avec le bevacizumab

- **Synergie observée** dans des modèles précliniques qui serait en rapport avec une déficience de la RH et une sensibilité aux PARPi des cellules hypoxiques (*Bindra RS et al. Cancer Res 2005*)
- Faible efficacité en monothérapie des anti VEGF seuls et des PARPi en l'absence de mutation BRCA



Median **PFS: 9,0 versus 17,7 ms**  
(HR: 0,42, p=0,005)

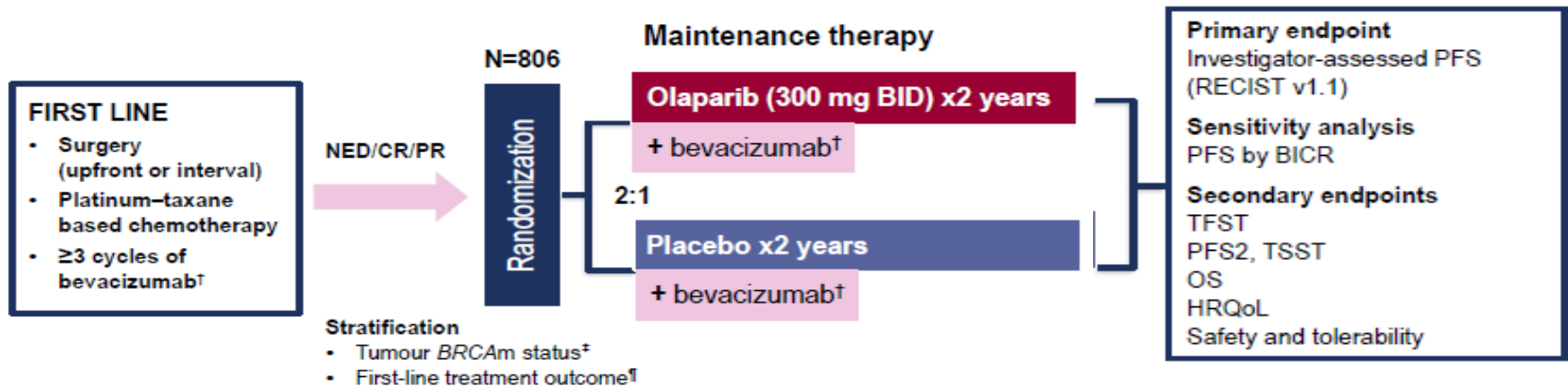


Median **PFS: 5,7 versus 16,5 ms**  
(HR: 0,32, p=0,008)

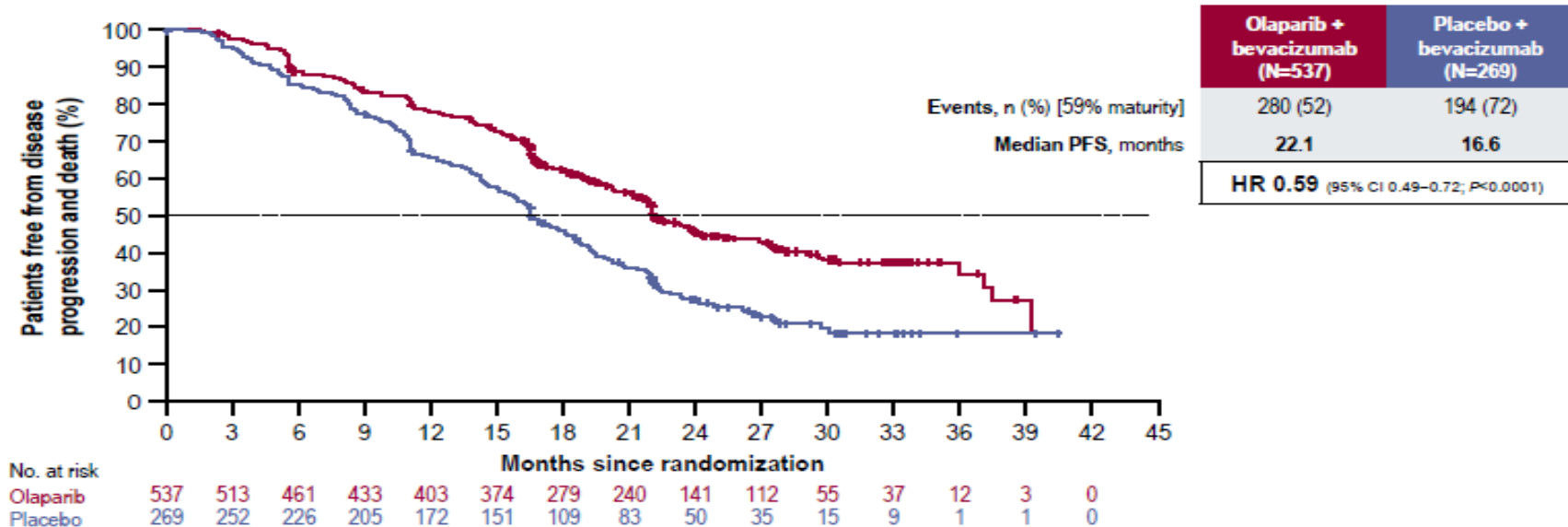
# Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care

## Study design

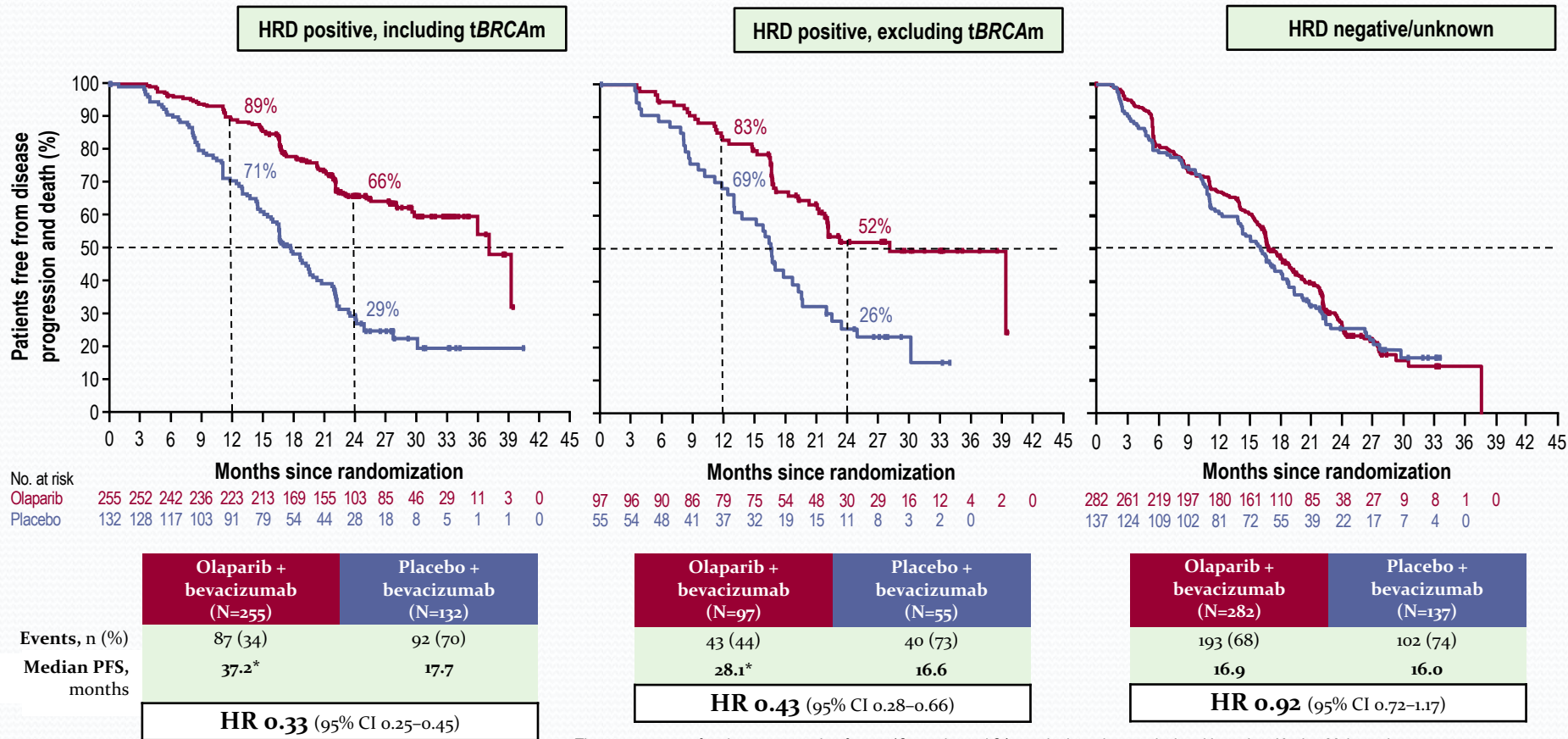
Newly diagnosed FIGO stage III–IV high-grade serous/endometrioid ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer\*



## PFS by investigator assessment: ITT population



# PAOLA-1: PFS fonction du statut HRD



Ray Coquard et al. N Engl J Med 2020

The percentages of patients progression-free at 12 months and 24 months have been calculated based on Kaplan-Meier estimates. HRD positive is an HRD score  $\geq 42$ . \*This median is unstable due to a lack of events – less than 50% maturity

# Analyses génétiques dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade

Dès le diagnostic, pour toutes les femmes

Biopsie: diagnostic de ca séreux HG



Extraction ADN, recherche mutation tumorale BRCA 1-2  
(après information et accord patiente)



Présence d'une mutation tumorale



Consultation oncogénétique  
Recherche mutation constitutionnelle



Absence de mutation



Recherche de déficit de recombinaison homologue  
*Test myriad*

Nouveau 2021





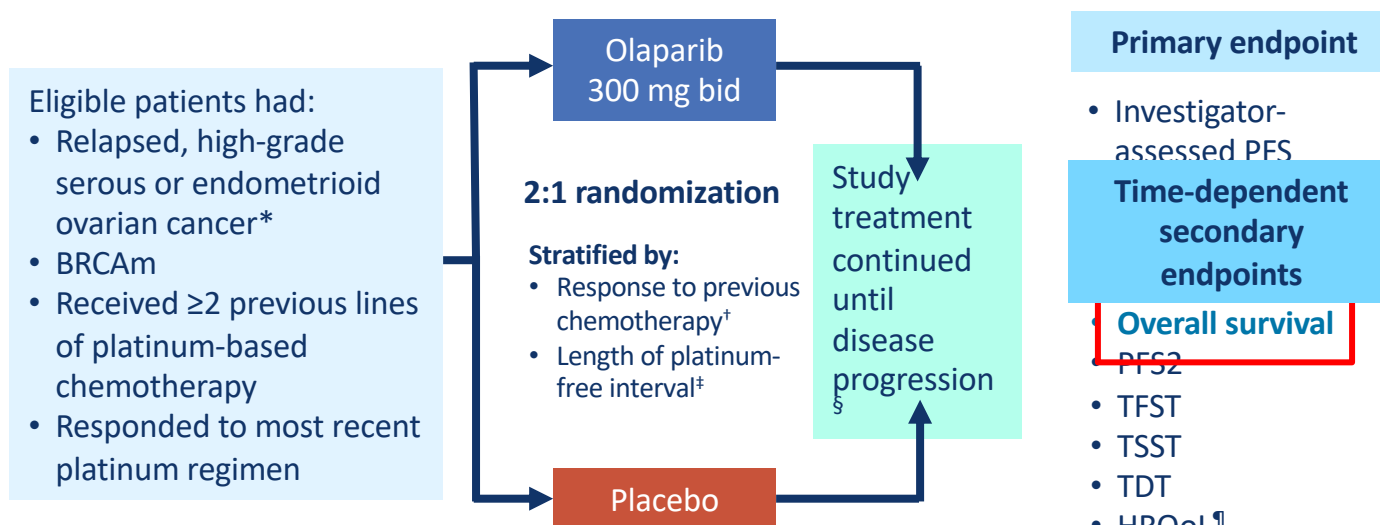
# Stratégie thérapeutique fonction du statut HRD

- **Si tumeur HRD+**
  - Le gain en PFS est en faveur d'une **utilisation systématique d'un PARPi**
  - **L'intérêt du beva** en combinaison n'est pas formellement démontré mais un effet au moins additif est suggéré par l'étude Paola
- **Si tumeur HRD-**
  - 2 options: **niraparib ou beva** qui n'ont pas été comparées mais avec des gains de PFS de toute façon faible
- **Possibilités de prescription en janvier 2021**
  - Mutation BRCA 1 ou 2 : AMM et remboursement olaparib
  - Tumeur HRD + (BRCA mut ou sauvage) et beva possible : ATU olaparib + beva (test Myriad « gratuit »)
  - Tumeur HRD+ mais CI au beva ou HRD -: ATU niraparib

## SOLO2: rechute sensible au platine BRCA mut

Final analysis

DCO: Feb 3, 2020



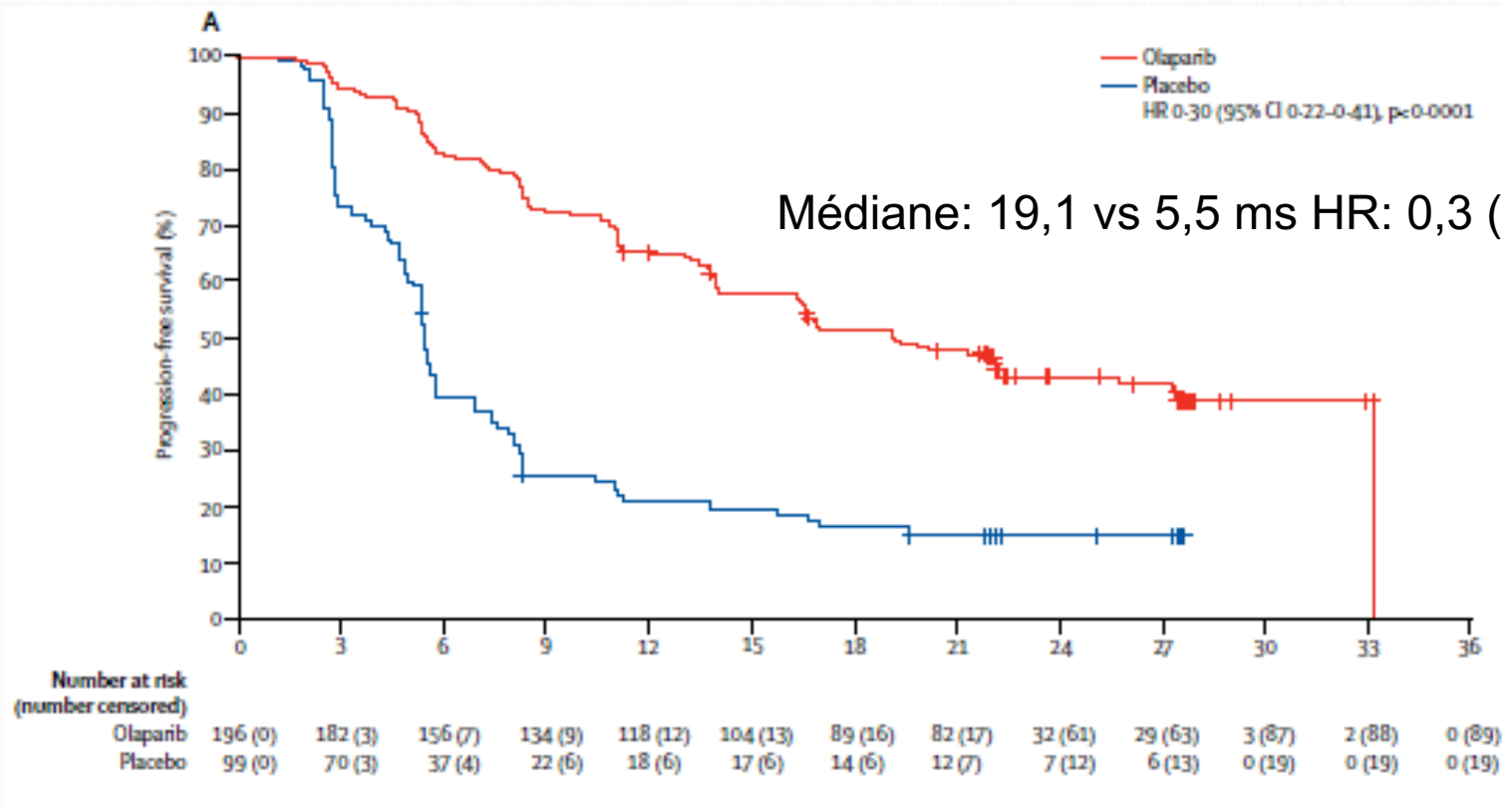
- Planned for **60% data maturity** (~177 events)
- **Prespecified adjusted OS analysis (RPSFT model, re-censored):** to adjust for subsequent PARP inhibitor therapy in placebo group
- **Post hoc OS sensitivity analysis (eCRF):** to correct for patients mis-stratified at randomization
- **Prespecified OS sensitivity analysis:** Myriad gBRCAm subgroup

\*Includes primary peritoneal of fallopian tube cancer; <sup>†</sup>Complete or partial response; <sup>‡</sup>>6–12 or >12 months; <sup>§</sup>Or until discontinuation criteria were met, and treatment could continue beyond progression if the investigator deemed the patient to be experiencing benefit; <sup>¶</sup>Assessed by the TOI of the FACT-O eCRF, electronic case report form; gBRCAm, germline BRCA mutation; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian; HRQoL, health-related quality of life; PFS2, time to second progression; RPSFT, rank preserving structural failure time model; TDT, time to study treatment discontinuation or death; TFST, time to first subsequent therapy or death; TOI, trial outcome index; TSST, time to second subsequent therapy or death

Pujade Lauraine et al. Lancet Oncol 2017

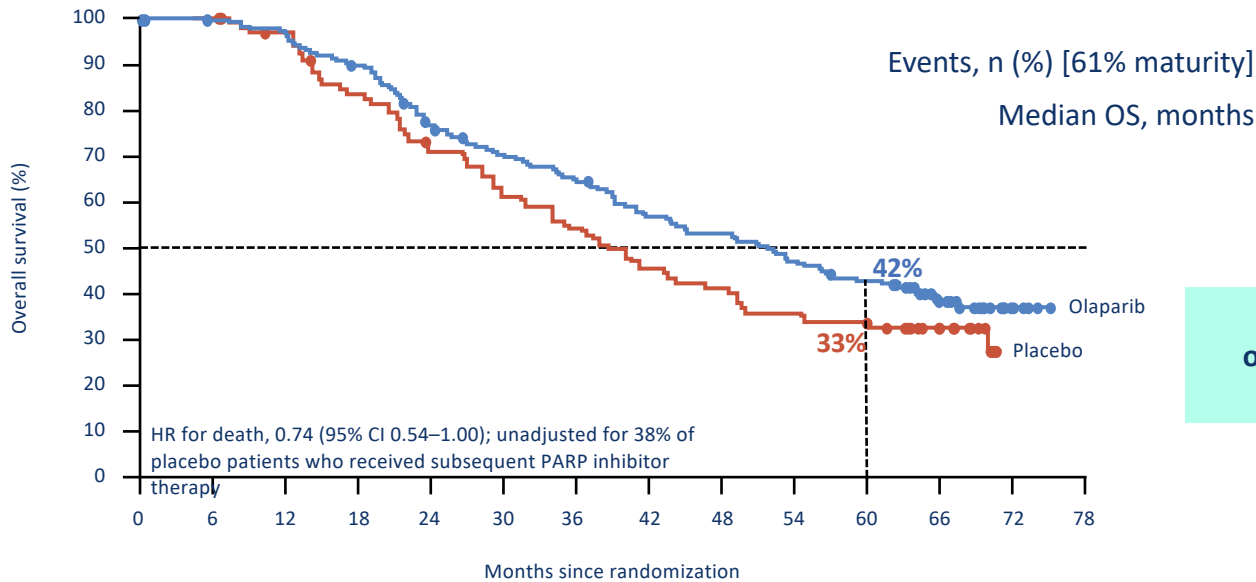
Andrés Poveda

# SOLO<sub>2</sub> : PFS



# SOLO2: final analysis of OS

Median OS improved by **12.9 months** with maintenance olaparib over placebo, despite 38% of placebo patients receiving subsequent PARP inhibitor therapy



Olaparib (N=196)	Placebo (N=99)
116 (59)	65 (66)
51.7	38.8
<b>HR 0.74</b>	
95% CI 0.54-1.00; P=0.0537	

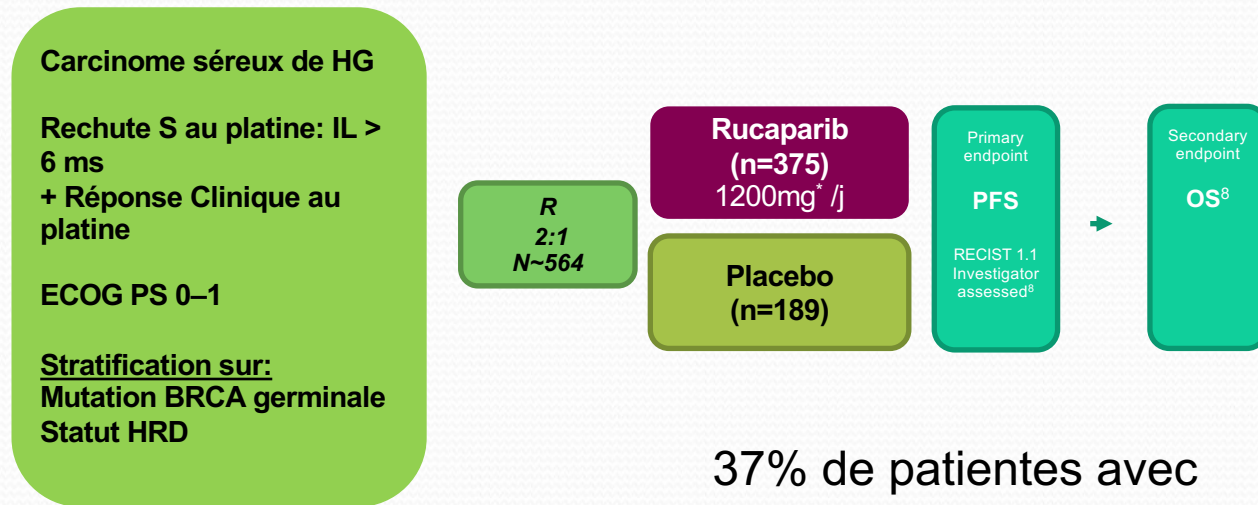
**38% of placebo patients and 10% of olaparib patients received subsequent PARP inhibitor therapy\***

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Olaparib	196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Placebo	99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

\*According to medical review of PARP inhibitor use  
CI, confidence interval

Andrés Poveda

# NOVA: Niraparib dans les rechutes sensibles au platine quelque soit le statut BRCA



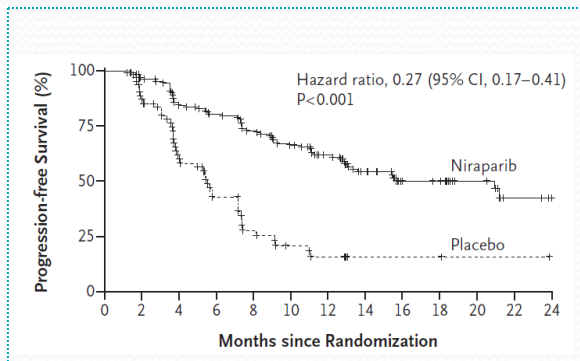
37% de patientes avec mutation BRCA

**Statut HRD:** analyse sur la tumeur des altérations de l'ADN significatives d'une déficience de la RH (Myriad)

Critère principal: PFS dans les 3 populations BRCA mut, non BRCA mut, non BRCA mut HRD+

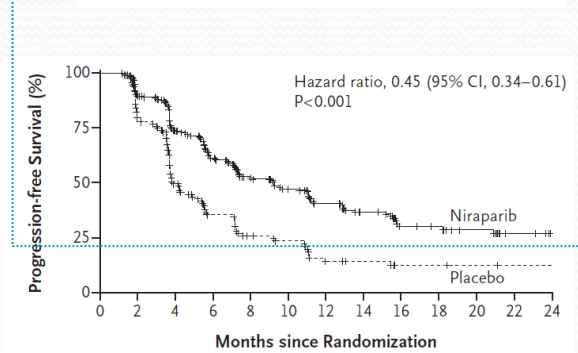
# NOVA: résultats sur la PFS

## Population gBRCA mutée



SSP médiane : **21 versus 5,5 mois**  
HR : 0,27, IC<sub>95%</sub> [0,17;0,41], p < 0,001

## Population non gBRCA mutée



SSP médiane : **9,3 versus 3,9 mois**  
HR : 0,45, IC<sub>95%</sub> [0,34;0,61], p < 0,001

### •HRD +

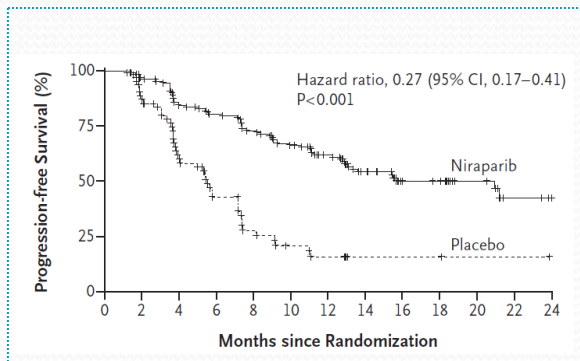
SSP médiane : **12,9 versus 3,8 mois**,  
HR : 0,38, IC<sub>95%</sub> [0,24;0,39], p < 0,001

### •HRD -

SSP médiane : **6,9 versus 3,8 mois**,  
HR : 0,58, IC<sub>95%</sub> [0,36-0,92], p = 0,02

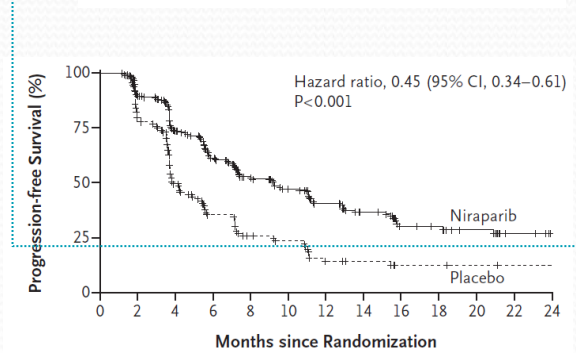
# NOVA: résultats sur la PFS

## Population gBRCA mutée



SSP médiane : **21 versus 5,5 mois**  
HR : 0,27, IC<sub>95%</sub> [0,17;0,41], p < 0,001

## Population non gBRCA mutée



SSP médiane : **9,3 versus 3,9 mois**  
HR : 0,45, IC<sub>95%</sub> [0,34;0,61], p < 0,001

### •HRD +

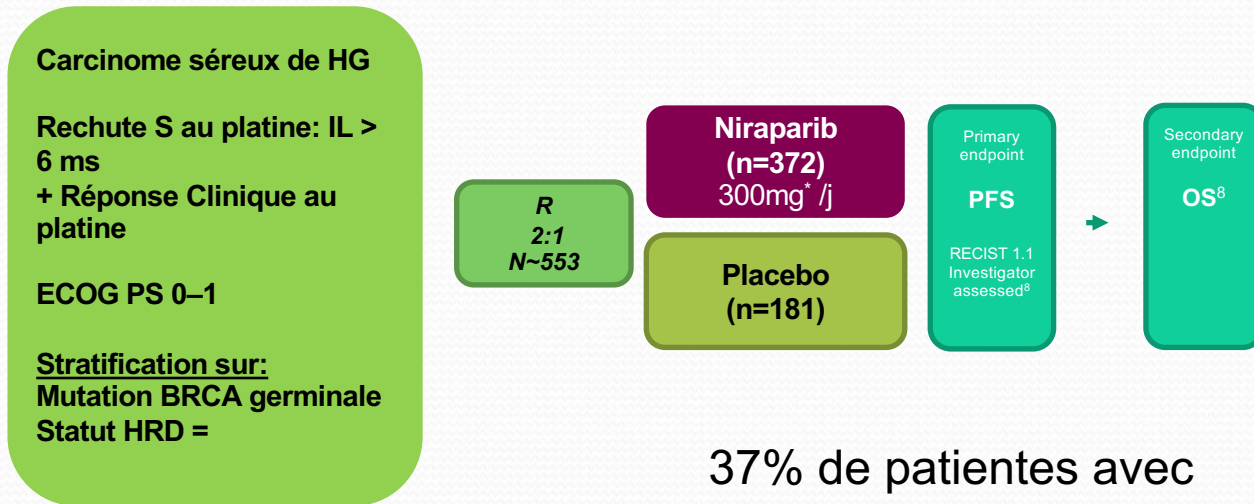
SSP médiane : **12,9 versus 3,8 mois**,  
HR : 0,38, IC<sub>95%</sub> [0,24;0,39], p < 0,001

### •HRD -

SSP médiane : **6,9 versus 3,8 mois**,  
HR : 0,58, IC<sub>95%</sub> [0,36-0,92], p = 0,02

*AMM et remboursement  
quelque soit le statut BRCA ou HR*

# ARIEL-3: Rucaparib dans les rechutes sensibles au platine quelque soit le statut BRCA



37% de patientes avec mutation BRCA

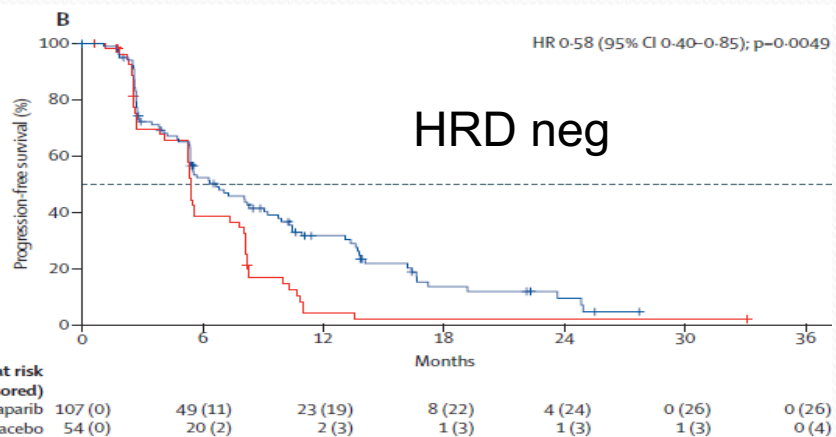
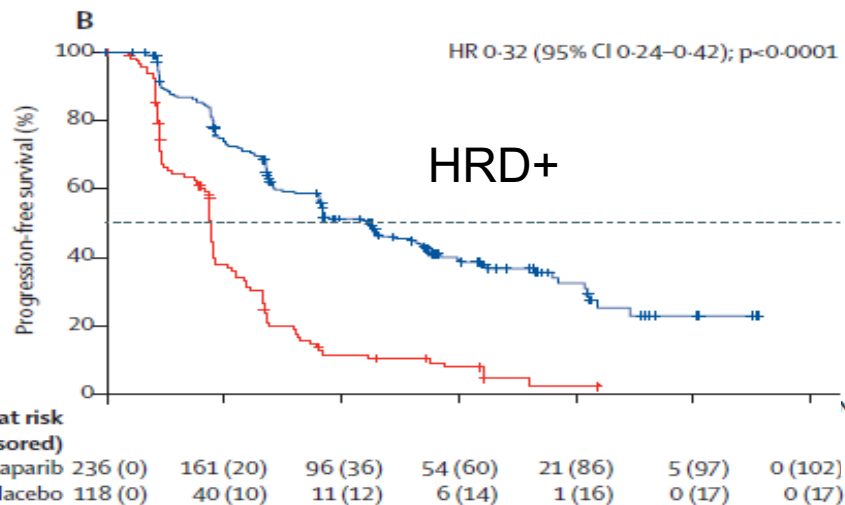
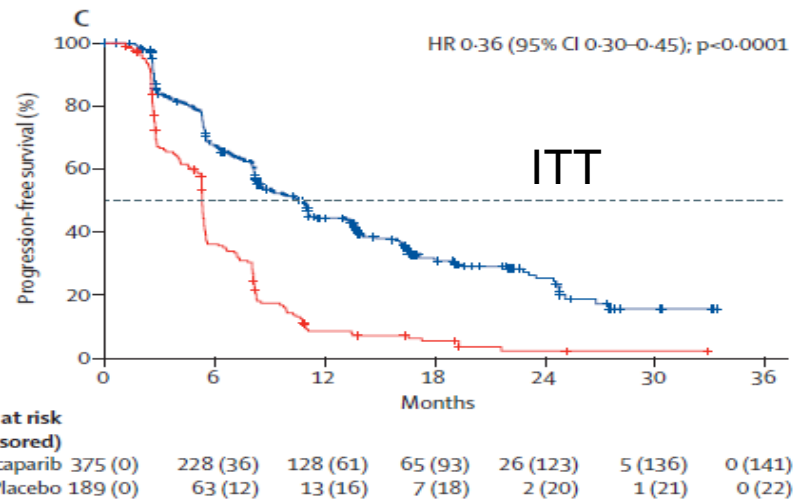
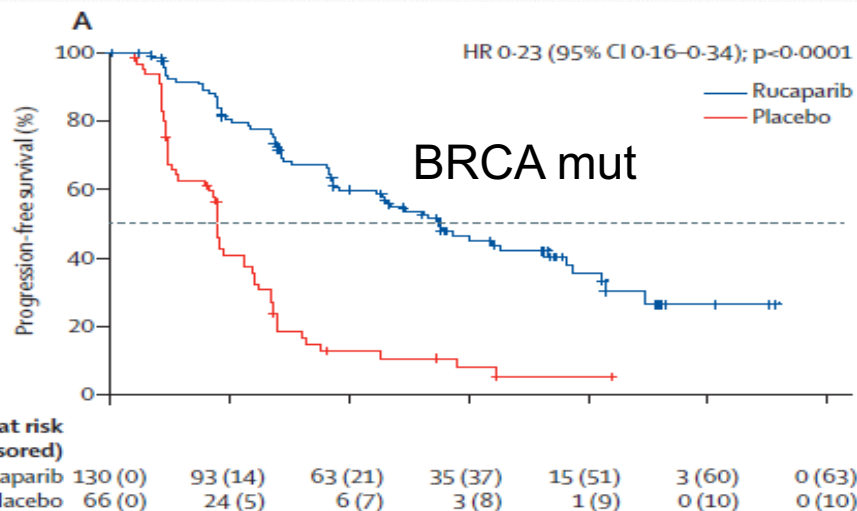
**Statut HRD:** analyse sur la tumeur des altérations de l'ADN significatives d'une déficience de la RH (Fondation Medicine)

Coleman RL Lancet Oncol 2017

Critère principal: PFS dans les 3 populations: BRCA mut, HRD+, population totale



# Ariel 3: PFS, résultats similaires à Nova



# PARPi en rechute: AMM et remboursements

<b>Cancer de HG sensible au platine</b>	
Mutation BRCA 1-2	Olaparib, niraparib, rucaparib
Pas de mutation	Niraparib, rucaparib

Pas de prise en compte du statut HRD

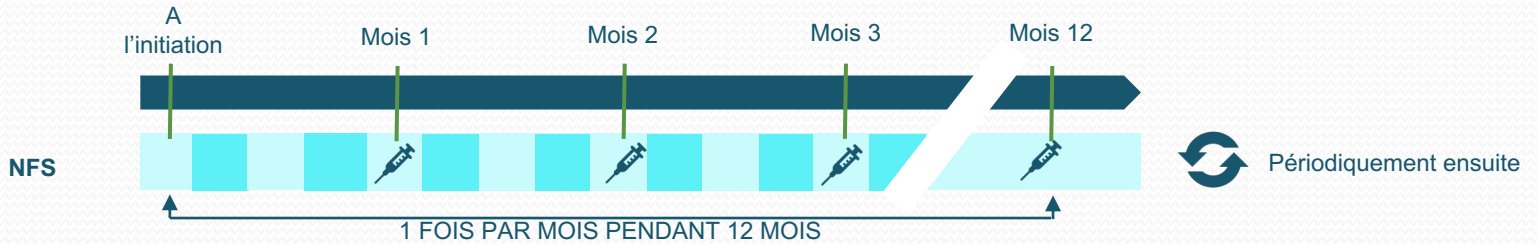
# La prescription en pratique

- Initiation du traitement **dans les 8 semaines** qui suivent la fin de la chimiothérapie
- Attendre la **normalisation des numération** (résolution des toxicités hématologiques résiduelles)
- Pas d'anti-émétique systématique
  - Primperan à la demande

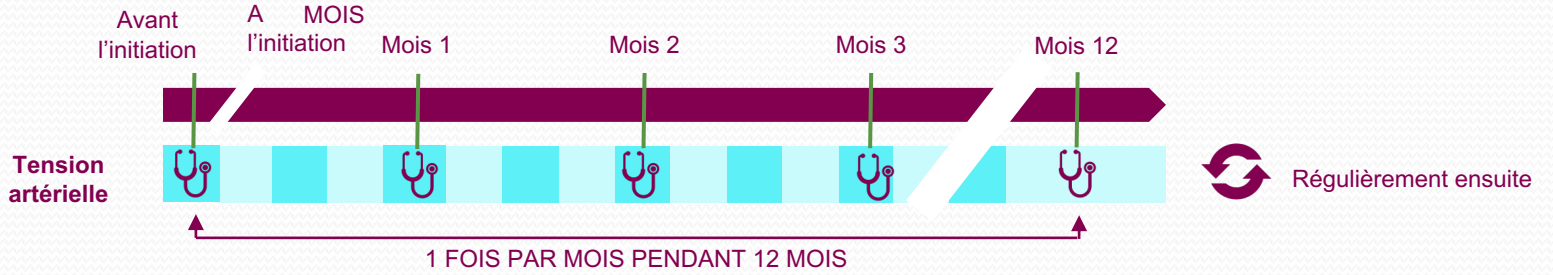
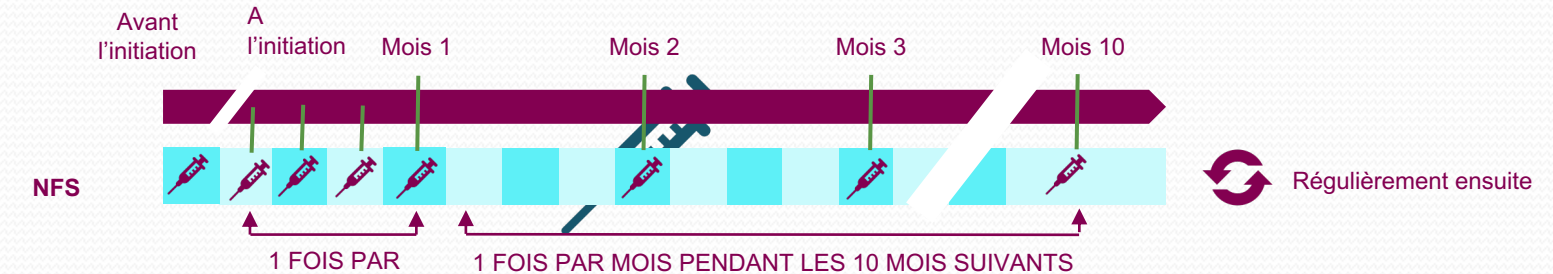
	Olaparib	Niraparib	Rucaparib
Précautions d'usage	Fonction rénale Interaction CYP 3A4	Adaptation posologie poids et plaquettes	
Surveillance	NFS, créatinémie	NFS Pression artérielle	NFS transaminases

# Suivi des patientes traitées par PARPi

Olaparib  
Rucaparib



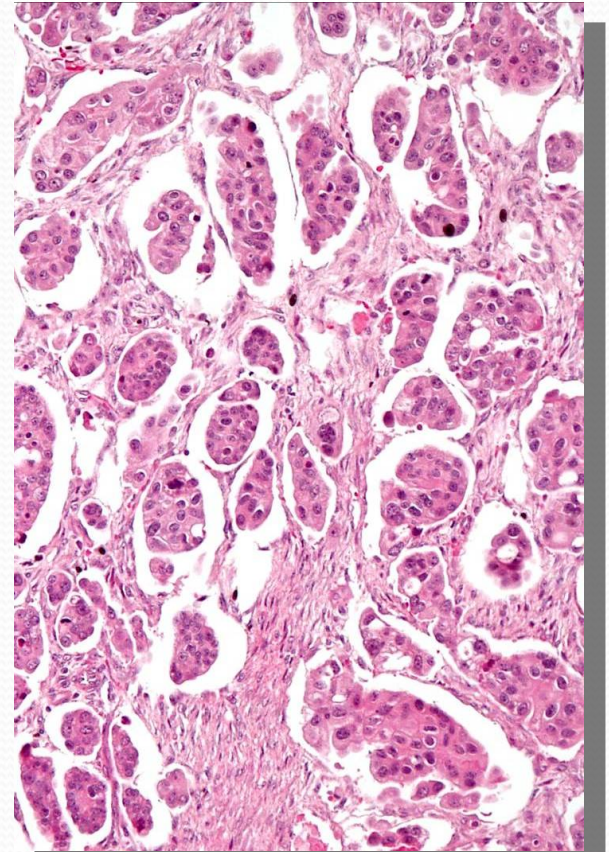
Niraparib



# Le carcinome séreux de bas grade

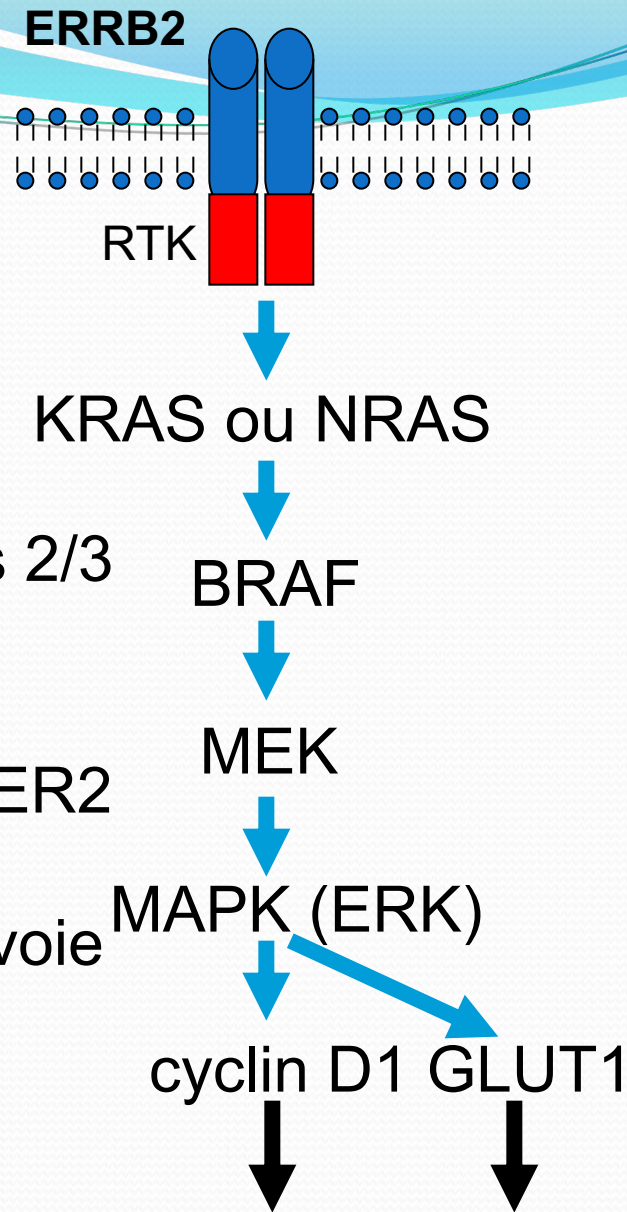
*Shish ML et al. Am J of Pathology 2004*

- Rare (5%),
- Patientes plus jeunes (median: 55 yrs)
- Indolent, hormonosensible mais chimiorésistant
- Meilleur pronostic à stade égal mais peu de ressources thérapeutiques dans les stades avancés



# Les carcinomes séreux de bas grade

- **La voie des MAPK** est activée dans 2/3 des cas par le biais de mutations mutuellement exclusives de Ki-Ras (30%), B-Raf (<5%), N-Ras (<5%), HER2 (5%), MAPK...
- Des inhibiteurs spécifiques de cette voie pourraient être utilisés



survival      prolifération



*Advancing Research. Improving Lives.™*

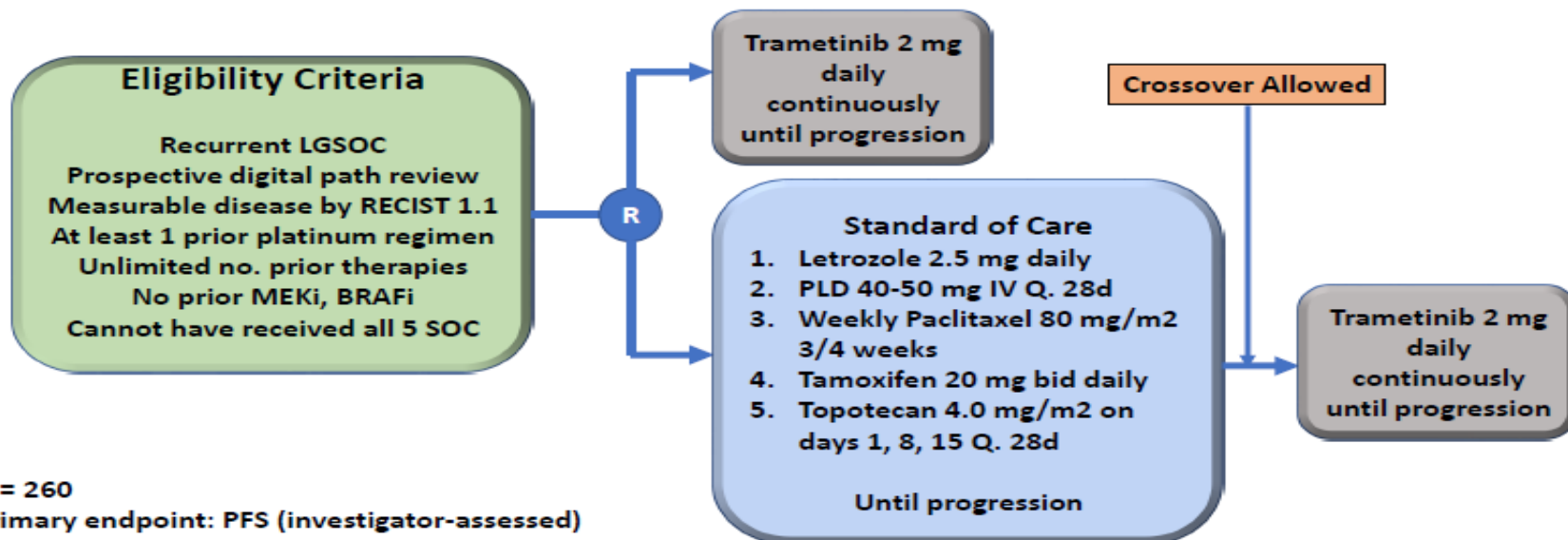


## **A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib in Patients with Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian or Peritoneal Cancer**

**D M Gershenson, A Miller, W Brady, J Paul, K Carty,  
W Rodgers, D Millan, R L Coleman, K N Moore, S Banerjee,  
K Connolly, A A Secord, D M O'Malley, O Dorigo, S Gaillard,  
H Gabra, P Hanjani, H Huang, L Wenzel, C Gourley**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02101788  
This study was sponsored by NRG Oncology  
CRADA Partner: Novartis

# Study Design

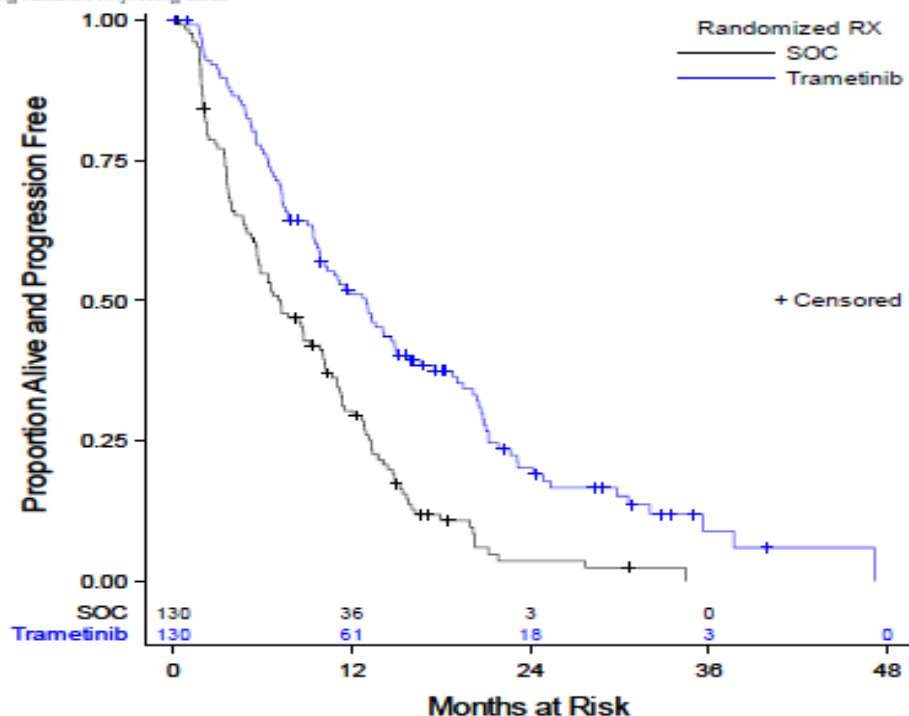


48% avaient reçu plus de 2 lignes de traitements



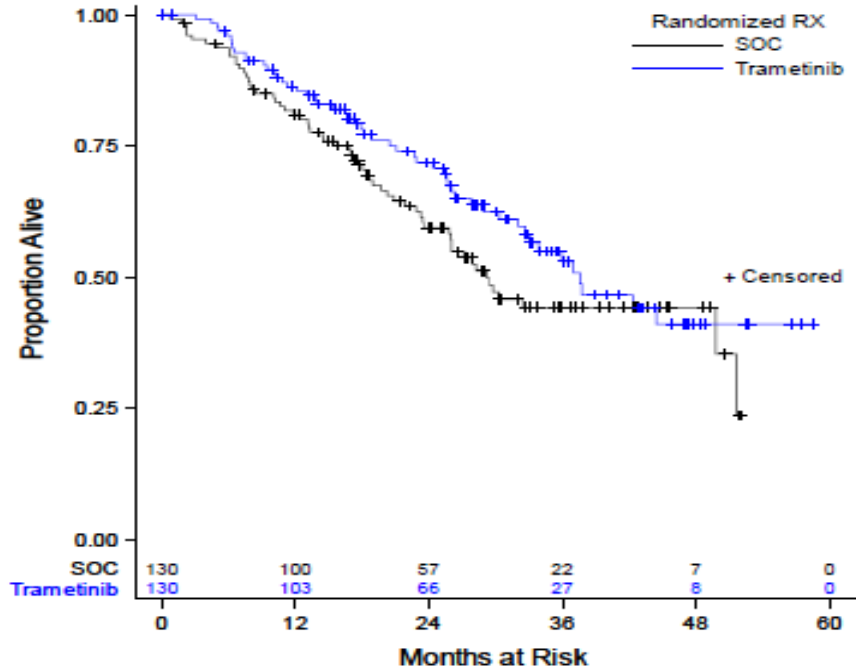
# Progression-Free Survival

Advancing Research. Improving Lives.™



	Trametinib	Control (SOC)
Median (Months)	13.0	7.2
95% CI	(9.9 – 15.0)	(5.6 - 9.9)
Hazard Ratio	0.48	
95% CI	(0.36 – 0.64)	
One-sided p-value	< 0.0001	

# Overall Survival



	Trametinib	Control (SOC)
<b>Median (Months)</b>	37.0	29.2
<b>95% CI</b>	(30.3 to NE)	(23.5 to 51.6)
<b>Hazard Ratio</b>	0.75	
<b>95% CI</b>	(0.51 – 1.11)	
<b>One-sided p-value</b>	0.054	

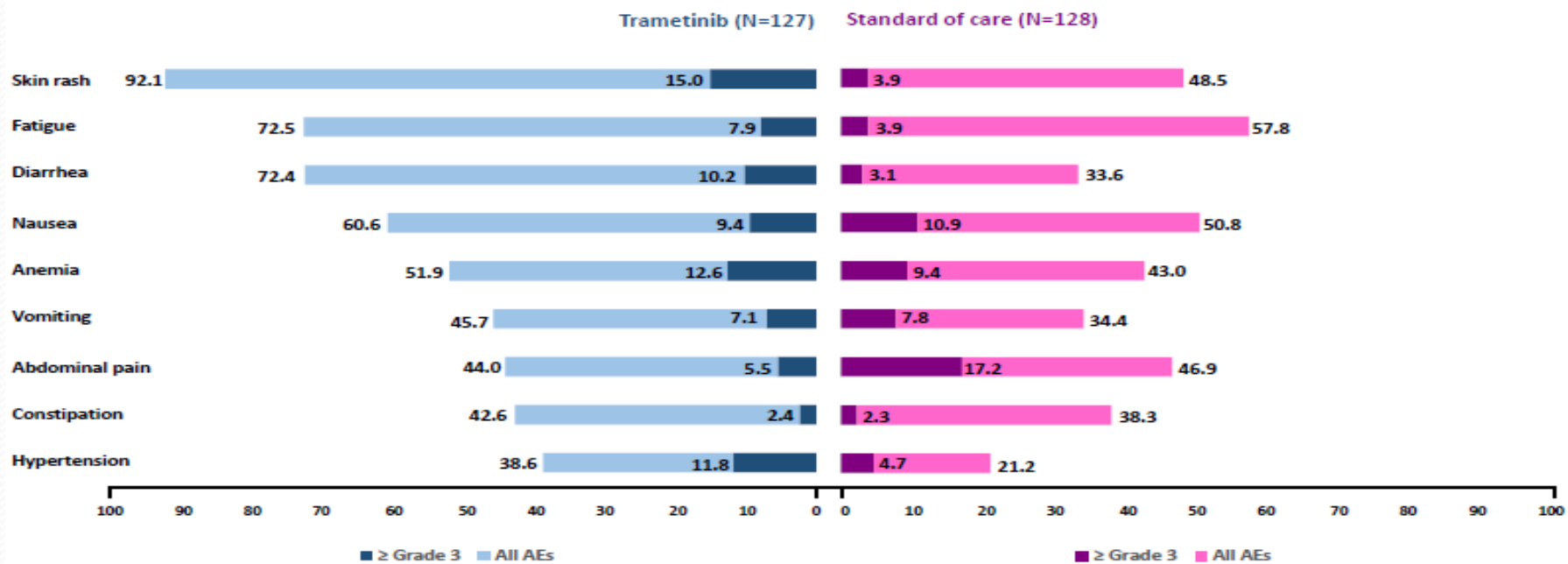
\*The OS hazard in the SOC arm includes the effect of trametinib among crossover patients.

# Response by RECIST 1.1



Arm	No. Pts CR + PR /Treated	Objective Response Rate (95% CI)	Stable Disease Rate	Response Duration Months (95% CI)	Odds Ratio For ORR (95% CI)	P-Value
<b>Trametinib</b>	<b>34/130</b>	<b>26.2%</b> <b>(19.0-34.0)</b>	<b>59.2%</b>	<b>13.6 (8.1-18.8)</b>	<b>5.4 (2.4-12.2)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Control (SOC)</b>	<b>8/130</b>	<b>6.2%</b> <b>(2.0-10.0)</b>	<b>70.8%</b>	<b>5.9 (2.8-12.2)</b>		
Letrozole	6/44	13.6%	70.5%			
Tamoxifen	0/27	0%	66.7%			
Paclitaxel	1/11	9.1%	63.6%			
PLD	1/40	2.5%	80.0%			
Topotecan	0/8	0%	50.0%			

## Most common treatment-emergent adverse events (%)



# Adverse Events of Special Interest

Adverse Event	Trametinib (N = 130)	Standard of Care (N = 130)
Retinal tear	1 (0.8%)	0
Retinal vascular disorder	2 (1.6%)	0
LV systolic dysfunction	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Decreased ejection fraction	10 (7.9%)	1 (0.8%)
QTc prolongation	2 (1.6%)	0
Pneumonitis	3 (2.4%)	0

**NRG**  
ONCOLOGY

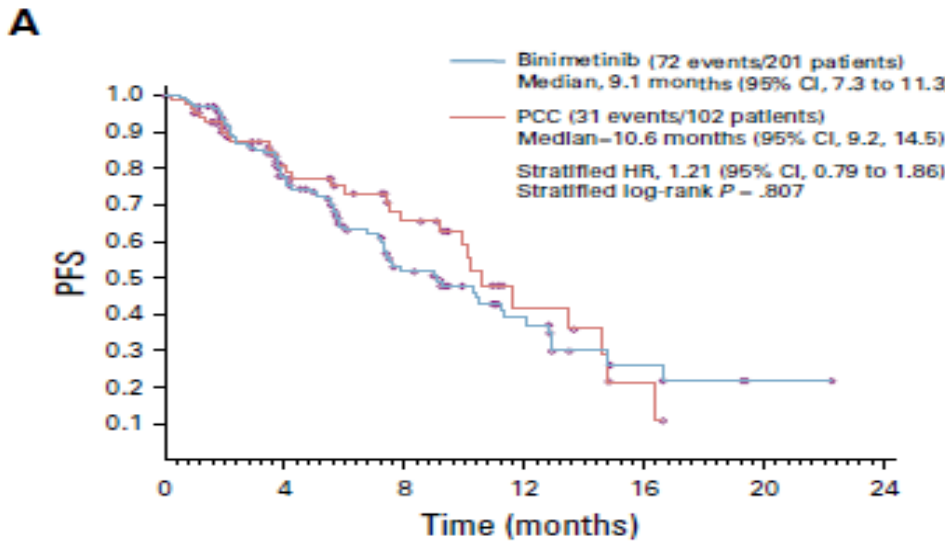
*Advancing Research. Improving Lives.™*

 **NCRI**  
National Cancer  
Research Institute

# MILO/ENGOT-ov1 1: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum

Check  
update

Bradley J. Monk, MD<sup>1</sup>; Rachel N. Grisham, MD<sup>2</sup>; Susana Banerjee, PhD<sup>3</sup>; Elsa Kalbacher, MD<sup>4</sup>; Mansoor Raza Mirza, MD<sup>5</sup>;  
 J Clin Oncol 38:3753-3762. © 2020 by American Society of Clinical Oncology



Arrêt prématuré pour futilité

No. at risk:	0	4	8	12	16	20	24
Binimetinib	201	91	42	20	6	2	0
PCC	102	45	25	7	2	0	0

	Binimetinib	PCC
ORR	16%	13%
KRAS status (n=133)		
KRAS mut (33%)		
ORR	44% (p=0,004)	
médian PFS	17,7 ms (p=0,006)	
KRAS wt		
ORR	19%	
médian PFS	10,8 ms	

# En conclusion

- **Les PARPi** constituent l'avancée thérapeutique majeure des 10 dernières années
  - En cas de mutation BRCA dès la 1<sup>ère</sup> ligne ++
  - Dans les tumeurs HRD+ mais nous n'avons peut être pas le meilleur test
  - Bénéfice mineur dans les tumeurs HRD neg: vs beva ?
  - Surveillance à long terme du risque leucémogène
- **Les MEKi** dans les ca séreux de bas grade sont prometteurs
  - Toutes les molécules ne sont peut être pas équivalentes
  - Intérêt potentiel d'un ciblage sur les anomalies moléculaires
  - Attention au profil de tolérance