

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Villejuif, le 17 février 2023

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

NOUVEL INHIBITEUR PROMETTEUR DANS LE CANCER DE LA PROSTATE AVEC MUTATIONS BRCA

L'étude randomisée internationale de phase III TRITON3 a évalué un nouvel inhibiteur des enzymes PARP, le rucaparib, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique présentant des altérations du gène BRCA2 et devenus résistant à l'hormonothérapie. Les résultats montrent une augmentation de la survie sans progression de 11,2 mois avec le rucaparib contre 6,4 mois pour les patients du bras contrôle traités selon le choix du médecin. Cette étude internationale coordonnée par le Pr Karim Fizazi, oncologue médical à Gustave Roussy spécialiste des cancers génito-urinaires, a été présentée au symposium de l'ASCO *Genitourinary Cancers Symposium* le 16 février et publiée dans le même temps dans la prestigieuse revue *The New England Journal of Medicine*.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214676>

Près de 10 % des patients atteints d'un cancer de la prostate présentent des altérations du gène BRCA2, anomalies génétiques constitutionnelles (toutes les cellules du patient) ou tumorales (uniquement les cellules cancéreuses). Dans les deux situations, ces altérations sont un véritable « talon d'Achille » pour ces cancers, une faiblesse cellulaire empêchant partiellement la réparation de l'ADN. En utilisant un médicament qui bloque la réparation de l'ADN chez ces personnes, les cellules cancéreuses deviennent incapables de se réparer, provoquant leur léthalité. Certains inhibiteurs de PARP ont précédemment démontré leur efficacité clinique chez des patients portant une mutation du gène BRCA atteints d'un cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas ou encore de la prostate à des stades avancés de la maladie.

TRITON3, essai international randomisé de phase III promu par Clovis, a évalué dans un contexte plus précoce le rucaparib, nouvel inhibiteur de PARP. Il concernait des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique en progression tumorale devenu résistant à l'hormonothérapie conventionnelle et à une hormonothérapie de seconde génération. Afin de pouvoir participer à l'étude, ils devaient présenter une altération du gène BRCA (1 ou 2) ou du gène ATM. Entre 2017 et 2022, 4 855 personnes provenant de 12 pays ont été sélectionnées après une analyse tissulaire ou moléculaire sur ADN circulant de leur tumeur (biopsie liquide). Aucun de ces patients n'avait reçu de chimiothérapie préalable.

Les patients ont été randomisés à deux contre un entre un groupe traité par rucaparib en comprimés de 600 mg deux fois par jour (270 patients) et un groupe contrôle comportant 135 patients dans lequel le traitement était laissé au choix du médecin, soit une chimiothérapie par docétaxel, soit une hormonothérapie de seconde génération (acétate d'abiratéronne ou enzalutamide).

Les résultats montrent que la survie sans progression basée sur l'imagerie, critère d'évaluation principal, était significativement plus longue avec le rucaparib par rapport au groupe contrôle, avec des médianes de respectivement 11,2 mois contre 6,4 mois, soit une réduction de 50 % du risque de progression ou de décès.

Le rucaparib était plus efficace quel que soit le médicament auquel il était comparé (docetaxel, abiraterone ou enzalutamide). C'est la première fois qu'un médicament fait mieux que la chimiothérapie par docetaxel (11,2 mois versus 8,3 mois, réduction de 47 % du risque de décès ou progression). En cas de progression tumorale dans le groupe contrôle, les patients pouvaient recevoir le rucaparib (crossover).

Les données de survie globale n'étaient pas encore matures à la date de publication de ces résultats préliminaires, mais une analyse intermédiaire indique que la médiane était de 24,3 mois avec le rucaparib contre 20,8 mois pour le traitement choisi par le médecin. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le rucaparib étaient l'asthénie (fatigue liée à l'anémie) et des nausées.

« L'une des forces de TRITON3 réside dans le groupe contrôle basé sur le choix du médecin, ce qui constitue un comparatif solide et cliniquement pertinent » précise le Pr Karim Fizazi, 1^{er} auteur de cette étude. *« La valeur ajoutée de l'étude tient également à la possibilité de crossover du bras contrôle vers le rucaparib assurant aux patients l'accès à cette innovation thérapeutique dans tous les cas ».*

Le rucaparib, efficace et bien toléré, devrait devenir un standard pour traiter plus précocement les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique présentant une altération du gène BRCA2 en progression après une double hormonothérapie.

Source :

New England Journal of Medicine

Rucaparib versus Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer

Publié le 16 février 2023

DOI: 10.1056/NEJMoa2214676

Auteurs : Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Josep M. Piulats, M.D., Ph.D., M. Neil Reaume, M.D., Peter Ostler, M.D., Ray McDermott, M.B., B.Ch., B.A.O., Ph.D., Joel R. Gingerich, M.D., Elias Pintus, M.D., Srikala S. Sridhar, M.D., Richard M. Bambury, M.D., Urban Emmenegger, M.D., Henriette Lindberg, M.D., Ph.D., David Morris, M.D., Franco Nolè, M.D., John Staffurth, M.D., Charles Redfern, M.D., María I. Sáez, M.D., Wassim Abida, M.D., Ph.D., Gedske Daugaard, M.D., D.M.Sc., Axel Heidenreich, M.D., Laurence Krieger, M.D., Brieuc Sautois, M.D., Ph.D., Andrea Loehr, Ph.D., Darrin Despain, M.S., Catherine A. Heyes, B.Sc., Simon P. Watkins, Ph.D., Simon Chowdhury, M.D., Ph.D., Charles J. Ryan, M.D., and Alan H. Bryce, M.D.

Affiliations :

Gustave Roussy Institute, Paris-Saclay University, Villejuif, France (K.F.); Institut Català d'Oncologia – IDIBELL – CiberOnc, Barcelona, Spain (J.P.); The Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada (M.N.R.); Mount Vernon Cancer Centre, Northwood, UK (P.O.); St. Vincent's University Hospital and Cancer Trials Ireland, Dublin, Ireland (R.M.); CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canada (J.R.G.); Guy's Hospital, London, UK (E.P.); Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada (S.S.S.); Cork University Hospital, Wilton, Cork, Ireland (R.B.); Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada (U.E.); Herlev University Hospital, Herlev, Denmark (H.L.); Urology Associates, P.C., Nashville, TN, USA (D.M.); IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy (F.N.); Velindre University NHS Trust, Cardiff, UK (J.S.); Sharp HealthCare, San Diego, CA, USA (C.R.); Medical Oncology Intercenter Unit, Regional and Virgen de la Victoria University Hospitals, IBIMA, Málaga, Spain (M.I.S.); Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA (W.A.); Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark (G.D.); Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany and Medical University of Vienna, Vienna, Austria (A.H.); Genesis Care, North Shore,

Sydney, Australia (L.K.); University Hospital of Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgium (B.S.); Clovis Oncology, Inc., Boulder, CO, USA (A.L., D.D.); Clovis Oncology UK, Ltd, Cambridge, UK (C.A.H., S.P.W.); Guy's Hospital and Sarah Cannon Research Institute, London, UK (S.C.); University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA (C.R.); Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA (A.H.B.)

A propos de Gustave Roussy

Classé premier centre européen et troisième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients atteints de cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille près de 50 000 patients chaque année et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; un quart des patients traités sont inclus dans des essais cliniques.

Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

CONTACTS PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

presse@gustaveroussy.fr – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26

Claire Parisel - Raphaëlle Bartet