

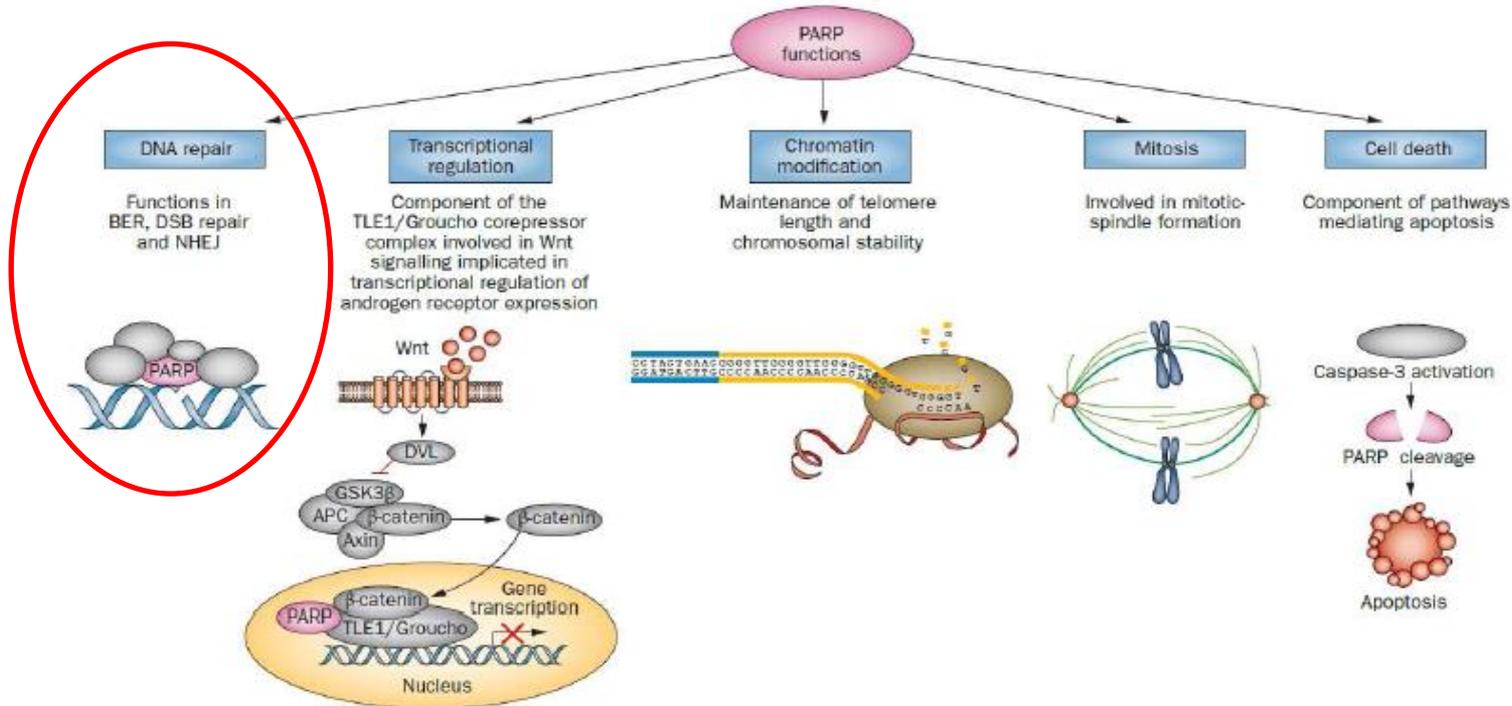
# **Inhibiteurs de PARP et cancers du sein**

XXIe journées de sénologie de Saint-Louis

Gaëlle Douchet

# **MÉCANISMES D'ACTION DES INHIBITEURS DE PARP**

# Enzymes PARP (Poly-ADP ribose Polymerase)



Sonnenblick et al, Nat Rev Clin Oncol 2015

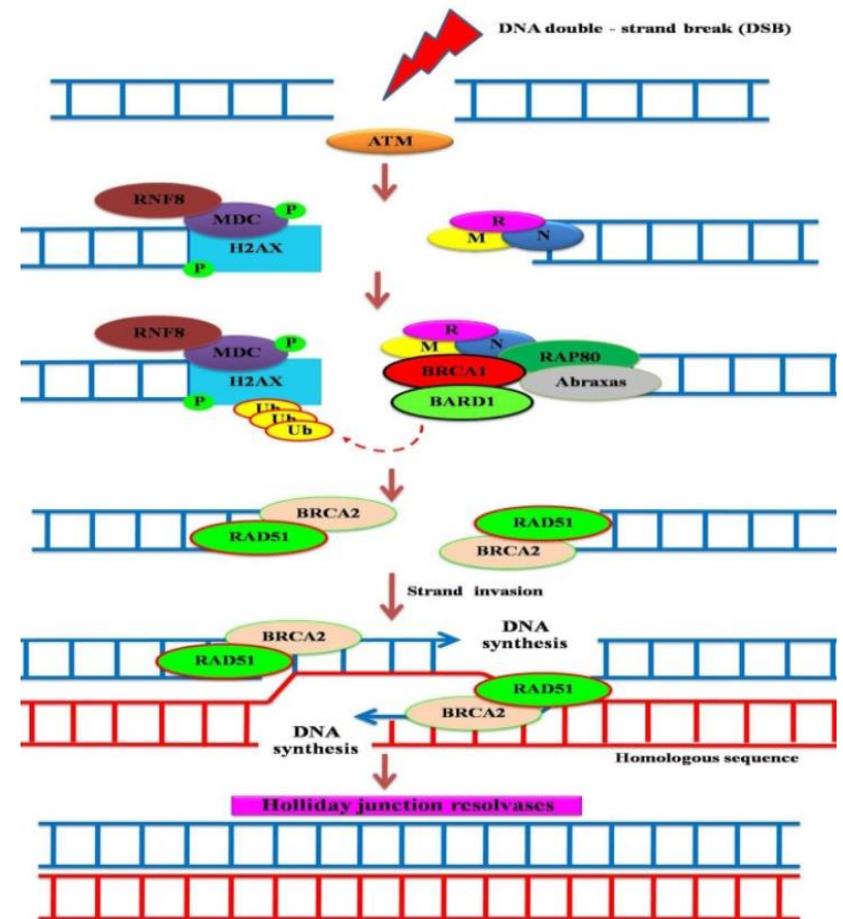
17 enzymes PARP identifiées

**PARP1 : 90% de l'activité des PARP**

Rôle principal dans la réparation de l'ADN : **BER**  
mais aussi rôle plus large dans la réparation

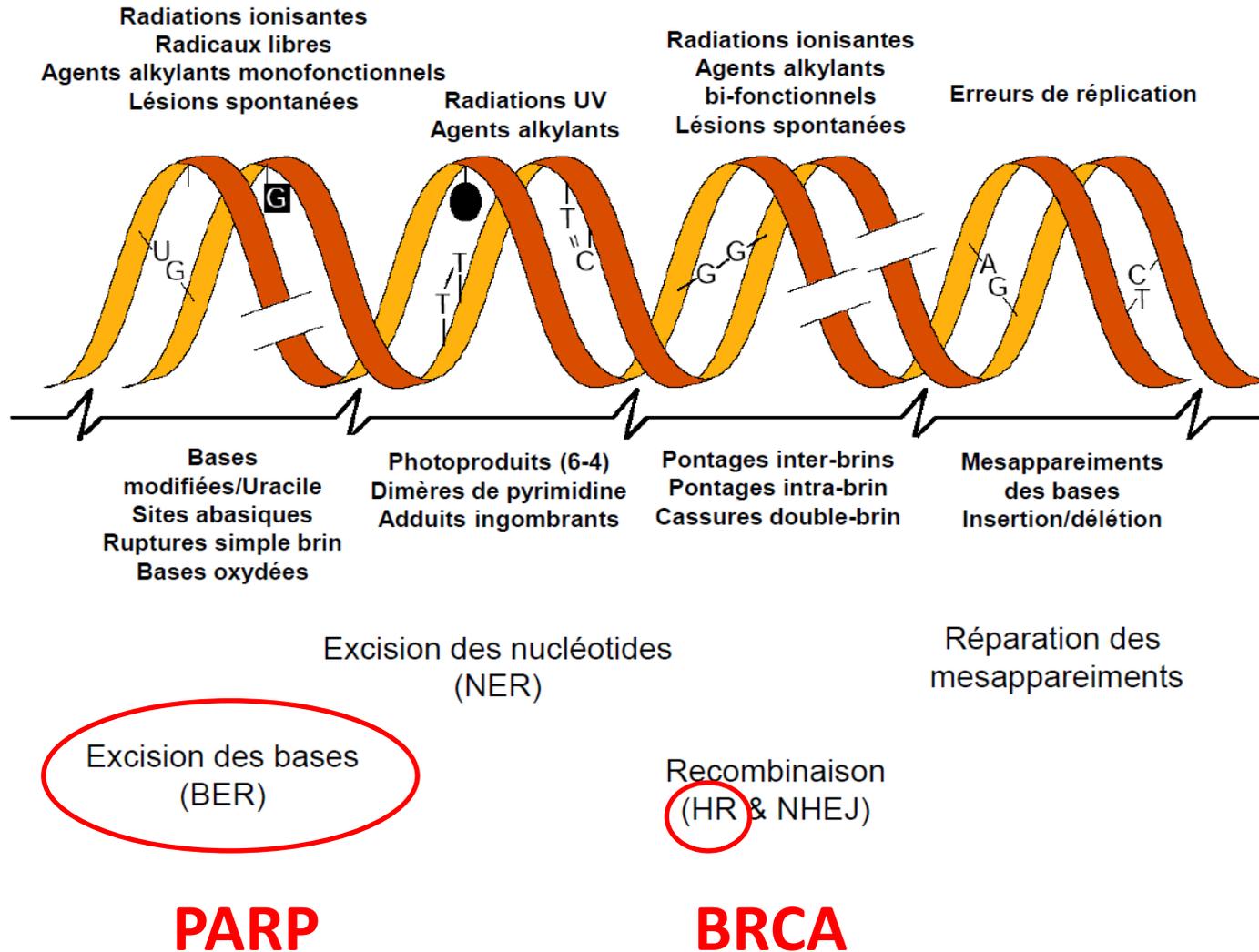
# Cancers du sein et mutation BRCA1/2

- <5% des cancers du sein
- K sein et K ovaire
- Rôle réparation des cassures double brins de l'ADN par RH
- Type moléculaire :
  - BRCA1 : 57% TN ,
  - BRCA2 : 23% TN (proportion similaire aux K sein en général)



→ Les tumeurs qui se développent en présence d'une mutation de BRCA1/2 ont un **déficit de la recombinaison homologue**

# Mécanismes de réparation de l'ADN

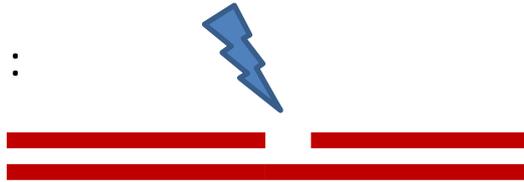


# Principe de létalité synthétique

- Létalité synthétique = défaut de 1 ou 2 gènes :
  - 1 seul gène défectueux → peu ou pas d'effet
  - 2 gènes défectueux de façon combinée → maladie et mort cellulaire
- Intérêt en cancérologie : la présence d'une telle altération dans les cellules tumorales les rendent dépendantes d'un mécanisme ce qui permet de le cibler sur le plan thérapeutique

# PARP et BRCA

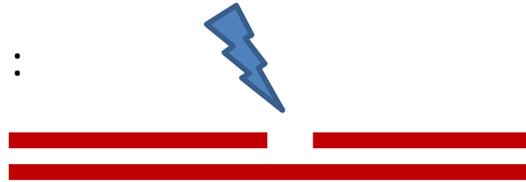
Cassure simple brin :



Réparation par BER  
Rôle de PARP

# PARP et BRCA

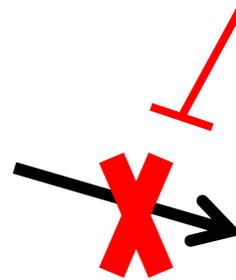
Cassure simple brin :



Cassure double brin :



**Inhibiteur de PARP**



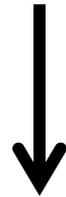
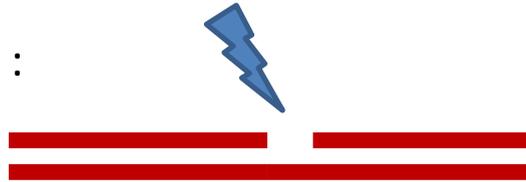
Réparation par BER  
Rôle de PARP



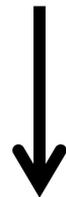
Réparation par RH  
Rôle de BRCA

# PARP et BRCA

Cassure simple brin :

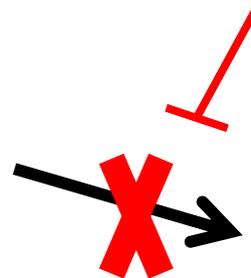


Cassure double brin :



NHEJ (avec erreurs de réparation)  
Instabilité  
Mort cellulaire

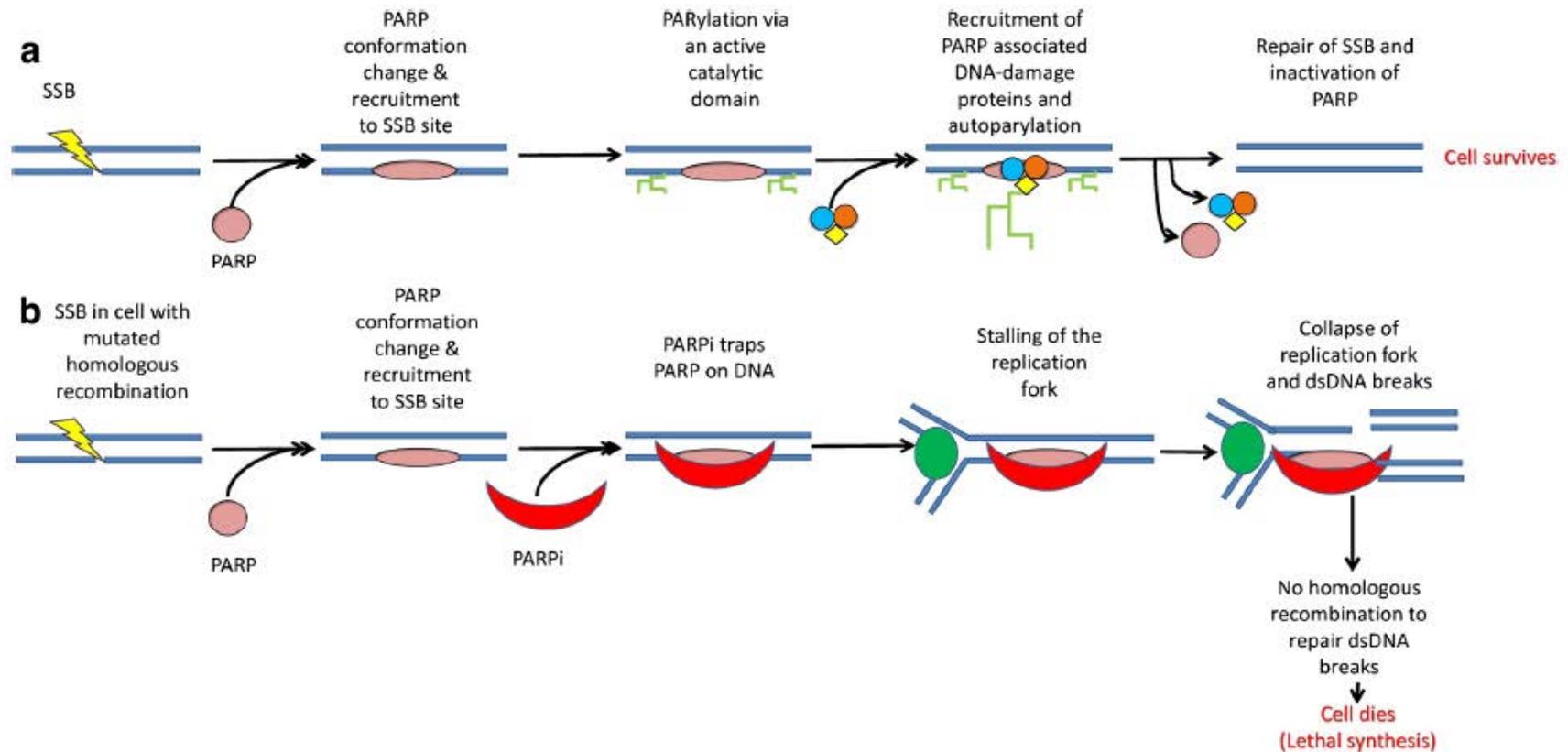
Inhibiteur de PARP



Réparation par BER  
Rôle de PARP



Réparation par RH  
**BRCA muté**



## Principaux mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP :

- 1) Inhibition de l'activité catalytique
- 2) Trapping des enzymes PARP sur l'ADN empêchant l'accès aux protéines de réparation de l'ADN (varie selon l'anti-PARP)

# **DÉVELOPPEMENT DES INHIBITEURS DE PARP DANS LE CANCER DU SEIN**

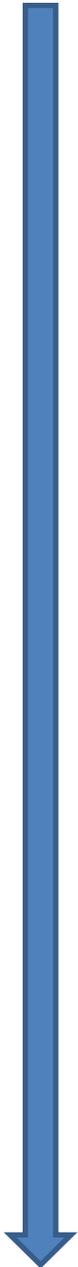
## Historique menant aux inhibiteurs de PARP

1970

- Découverte de l'action de l'enzyme PARP

1980

- Découverte que son activation est liée aux dommages de l'ADN et de son rôle essentiel dans la réparation , possible chimio ou radio-sensibilisant



# Historique menant aux inhibiteurs de PARP

1970

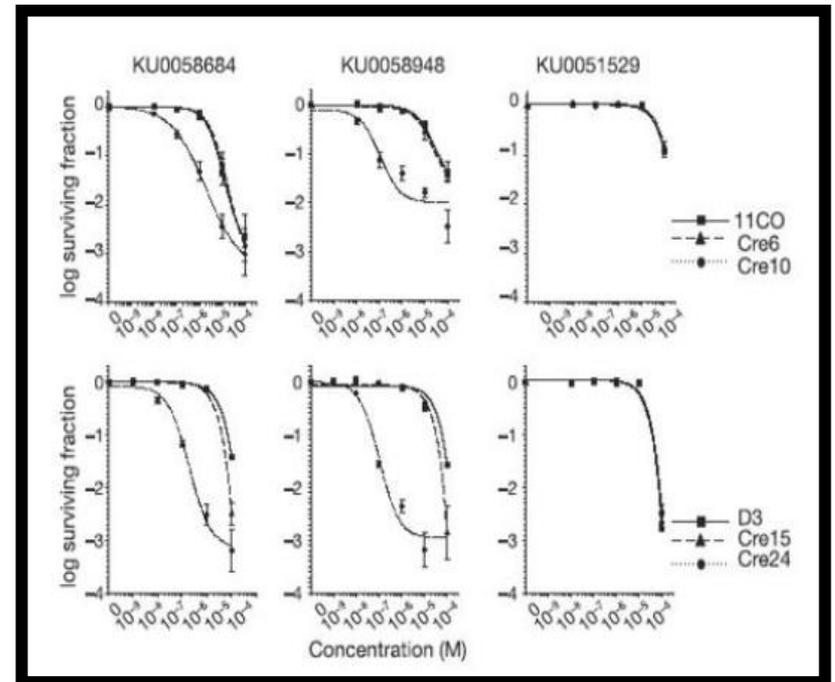
- Découverte de l'action de l'enzyme PARP

1980

- Découverte que son activation est liée aux dommages de l'ADN et de son rôle essentiel dans la réparation, chimio ou radiosensibilisant

2005

- Découverte d'une activité anti-tumorale des inhibiteurs de PARP pour les cellules mutées pour BRCA

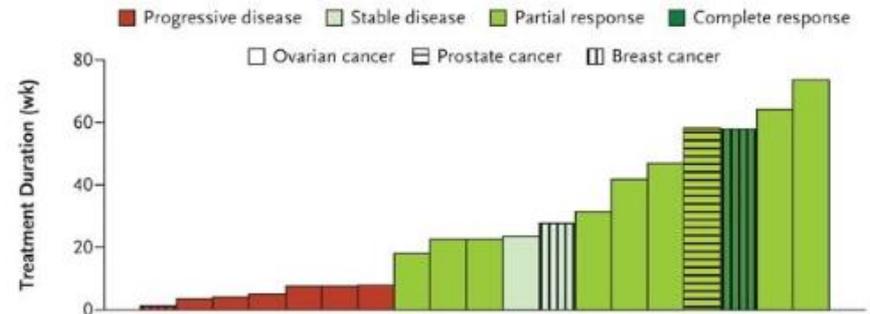


Farmer et al. Nature 2005

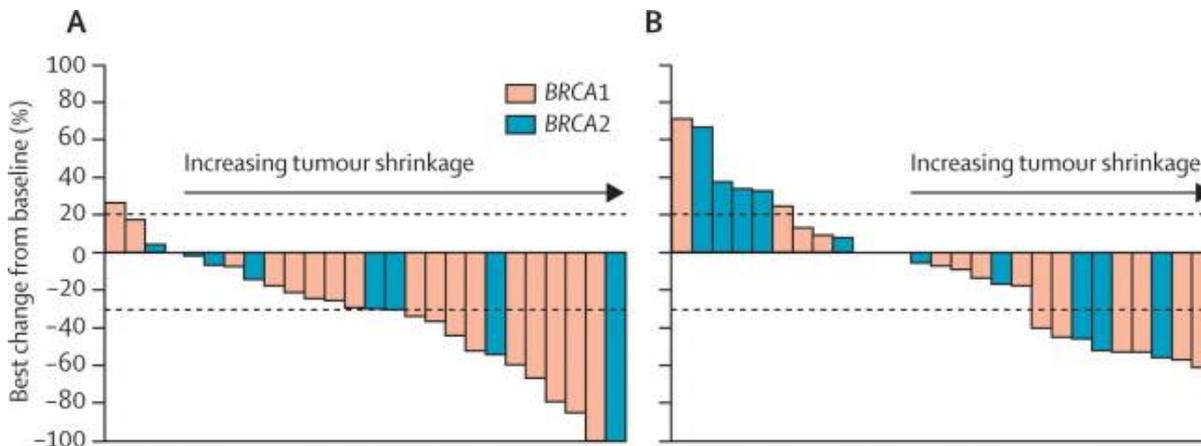
# Essais de phase précoce 1 et 2

- Essais de phase 1 : confirmation d'une activité anti-tumorale si mutation BRCA1/2

Olaparib  
FONG et al. NEJM 2009



- Essais de phase 1 / 2 et 2 incluant sélectivement des patients avec cancer du sein mutés BRCA1/2 : confirmation d'une activité anti-tumorale



Essai Iceberg - Olaparib  
Tutt et al. Lancet 2010

# Historique menant aux inhibiteurs de PARP

1970

- Découverte de l'action de l'enzyme PARP

1980

- Découverte que son activation est liée aux dommages de l'ADN et de son rôle essentiel dans la réparation, chimio ou radiosensibilisant

2005

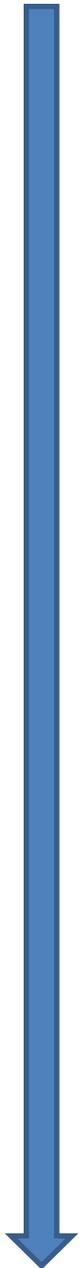
- Effets anti-tumoral en préclinique : cellules tumorales ou xénogreffe en cas de défaut de la RH

2007-2008

- Début des essais phase 1 et confirmation d'une activité anti-tumorale pour les cancers avec mutation BRCA

2014

- **OLAPARIB : AMM européenne et ATU pour ttt cancer de l'ovaire en 2014, AMM France en 2015 si mutation BRCA**



# Inhibiteurs de PARP développés dans le cancer du sein

- **Olaparib**
- **Veliparib**
- **Talazoparib**
- **Rucaparib**
- **Niraparib**

- **Stade précoce :**
  - **Adjuvant**
  - **Néoadjuvant**
- **Stade métastatique**

- **Monothérapie**
- **Combinaison**

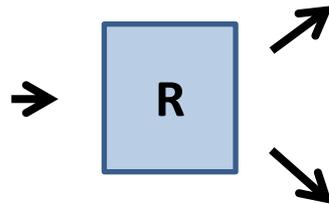
- ❖ **D'abord patients mutés BRCA**
- ❖ **Autres : signature BRCAness, TN WT, autres mutations...**

Où en sommes nous aujourd'hui?

**INHIBITEURS DE PARP EN MONOTHÉRAPIE  
POUR LES CANCERS DU SEIN AU STADE  
AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE**

# Études pour les cancers du sein avec mutation de BRCA1/2 au stade avancé

- Mutation constitutive BRCA1/2
- Cancer du sein métastatique ou localement avancé
- Traitement antérieur par anthracyclines et taxanes



Inhibiteur de PARP

Chimiothérapie au choix de l'investigateur :  
capecitabine ou  
vinorelbine ou eribuline  
+/- ou gemcitabine

**Critère de jugement principal = PFS**

- OLAPARIB : essai OLYMPIAD
- TALAZOPARIB : essai EMBRACA
- NIRAPARIB : essai BRAVO (**en cours**)

# OlympiAD

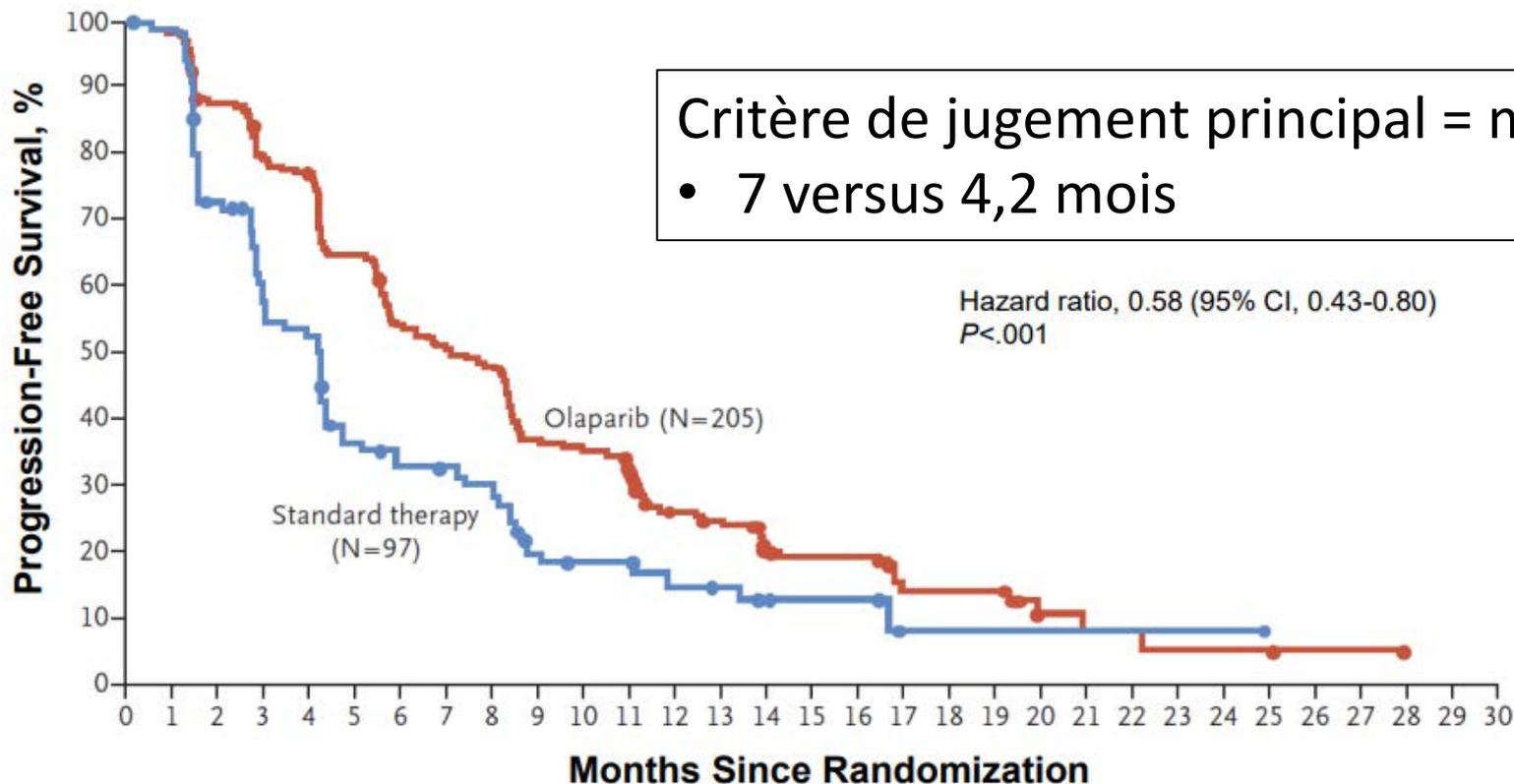
- **OLAPARIB**
- Essai de Phase III

- K sein HER2- méta
- Mutation gBRCA
- Ttt antérieur par anhra ou taxane
- $\leq 2$  lignes de chimio en méta
- Si ttt antérieur par sels de platine : pas de progression pendant le treatment et  $\geq 12$  mois si ttt (neo)adjuvant

R

OLAPARIB 300 mg bid

Chimiothérapie (capecitabine, eribuline ou vinorelbine)



Critère de jugement principal = mPFS

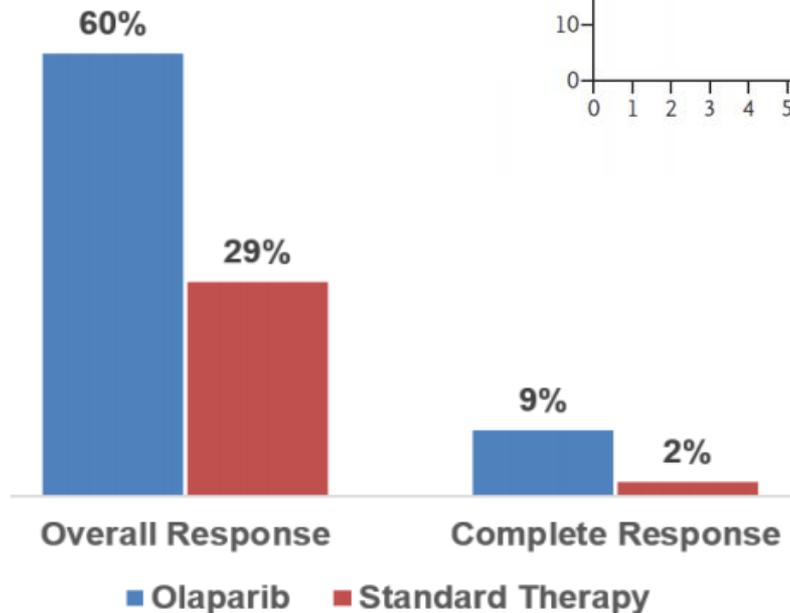
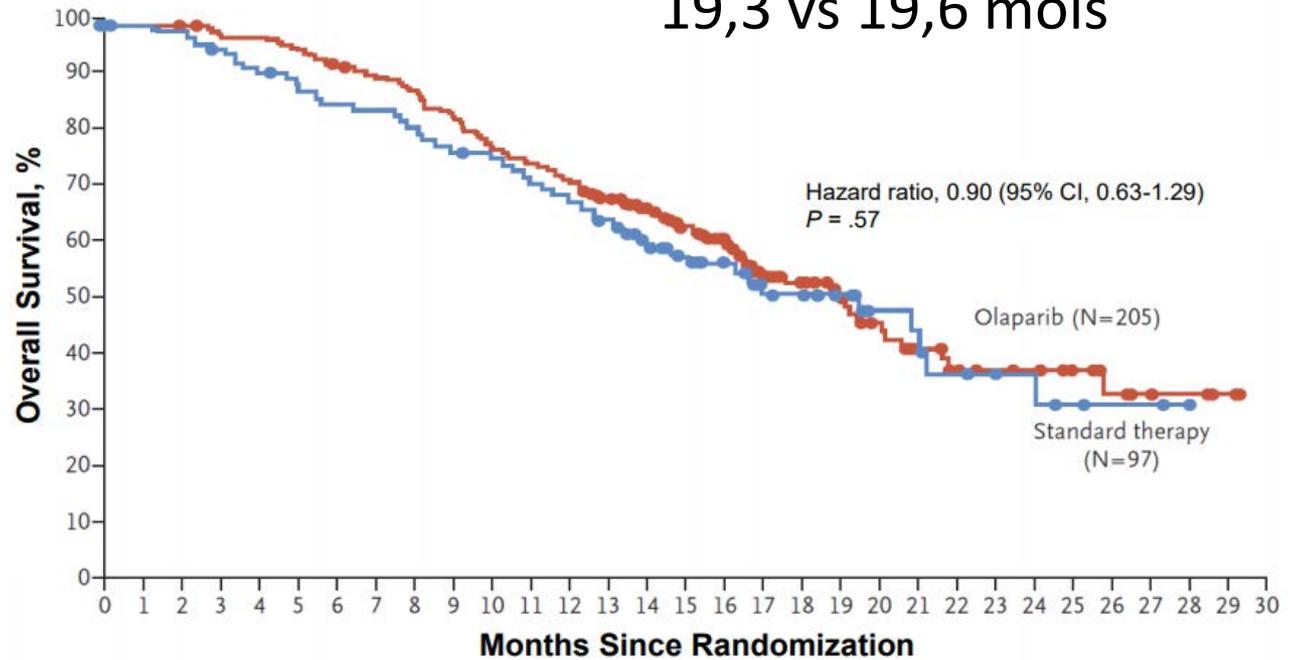
- 7 versus 4,2 mois

# OlympiAD

Critères secondaires:

- OS
- ORR
- AE

Survie globale  
→ Pas de différence significative :  
19,3 vs 19,6 mois

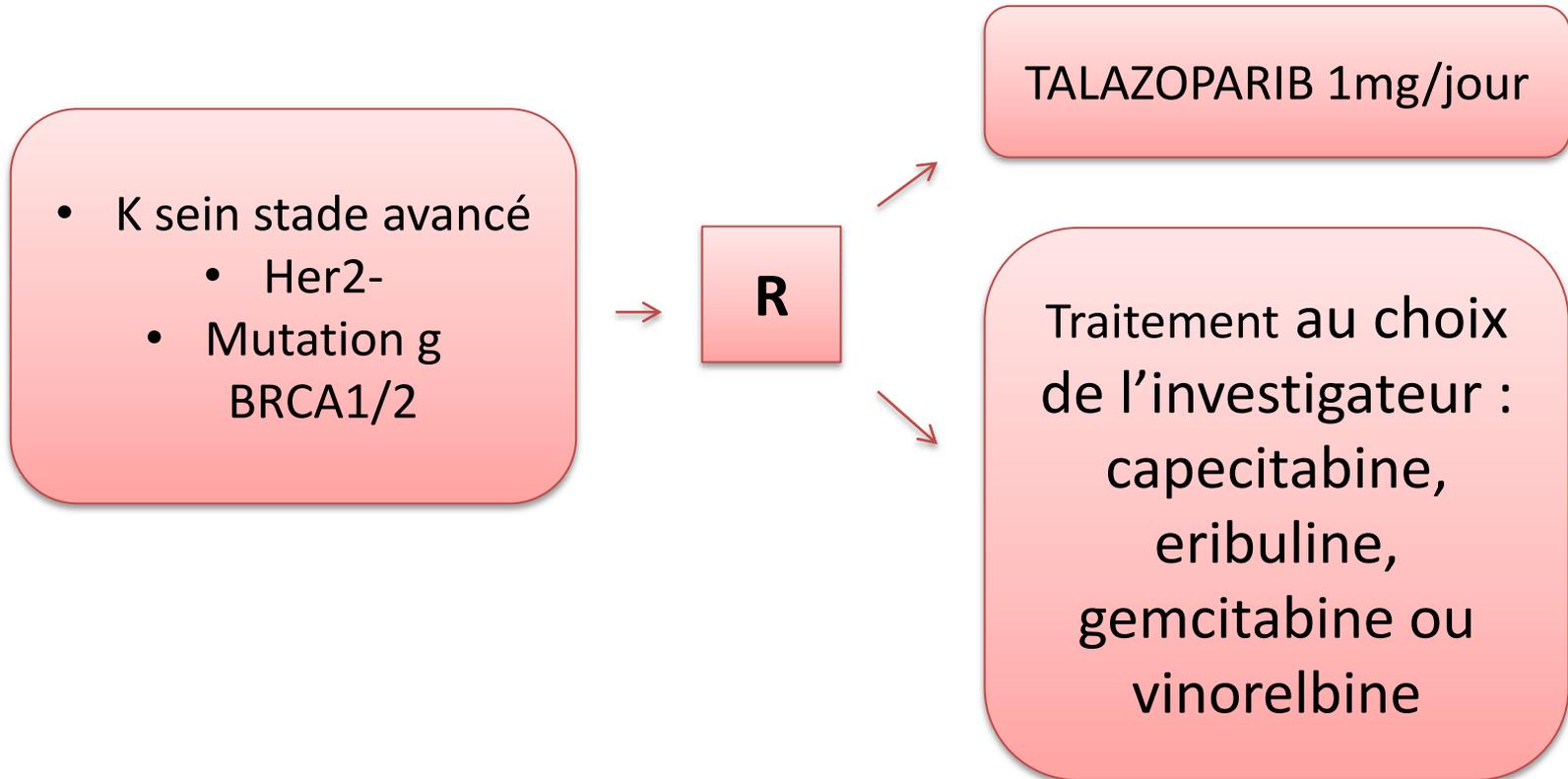


Approbation par la FDA en janvier  
2018

# EMBRACA

= **TALAZOPARIB**

- Phase III
- Randomisé, ouvert



Critère de jugement principal : PFS

# EMBRACA

## Caractéristiques des patientes

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Population).\***

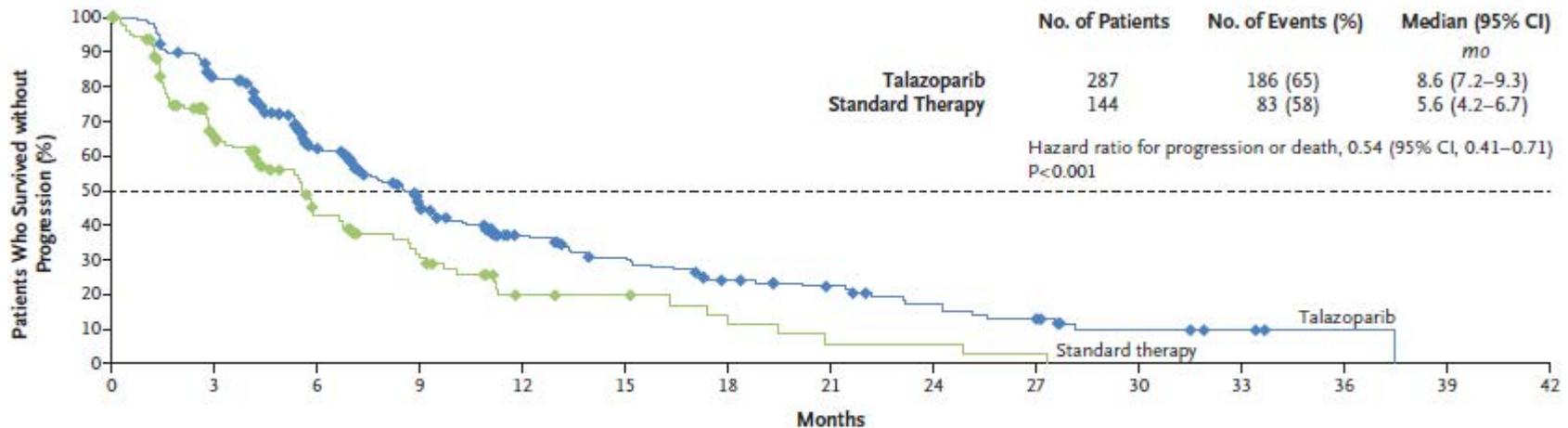
Characteristic	Talazoparib Group (N=287)	Standard-Therapy Group (N=144)
Age — yr		
Median	45	50
Range	27.0–84.0	24.0–88.0
Age <50 yr — no. (%)	182 (63.4)	67 (46.5)
Female sex — %	98.6	97.9
ECOG performance status score — %†		
0	53.3	58.3
1	44.3	39.6
2	2.1	1.4
Breast cancer stage — no. (%)‡		
Locally advanced	15 (5.2)	9 (6.2)
Metastatic	271 (94.4)	135 (93.8)
Measurable disease assessed by investigator — no. (%)	219 (76.3)	114 (79.2)
History of CNS metastases — no. (%)	43 (15.0)	20 (13.9)
Visceral disease — no. (%)	200 (69.7)	103 (71.5)
Hormone-receptor status — no. (%)		
Triple-negative	130 (45.3)	60 (41.7)
Hormone-receptor-positive	157 (54.7)	84 (58.3)
BRCA status — no. (%)§		
BRCA1-positive	133 (46.3)	63 (43.8)
BRCA2-positive	154 (53.7)	81 (56.2)
<12-mo disease-free interval from initial diagnosis to advanced breast cancer — no. (%)	108 (37.6)	42 (29.2)
Previous adjuvant or neoadjuvant therapy — no. (%)	238 (82.9)	121 (84.0)
No. of previous hormone-therapy–based regimens for hormone-receptor–positive breast cancer in the talazoparib group (157 patients) and the standard-therapy group (84 patients)		
Median	2.0	2.0
Range	0–6	0–6
Previous platinum therapy — no. (%)	46 (16.0)	30 (20.8)
Previous cytotoxic regimens for advanced breast cancer — no. (%)		
0	111 (38.7)	54 (37.5)
1	107 (37.3)	54 (37.5)
2	57 (19.9)	28 (19.4)
3	12 (4.2)	8 (5.6)

# EMBRACA

## Critère de jugement principal : PFS

- 8,6 versus 5,6 mois
- HR = 0,54 (0,41 – 0,71)

A Progression-free Survival



No. at Risk (events/cumulative events)

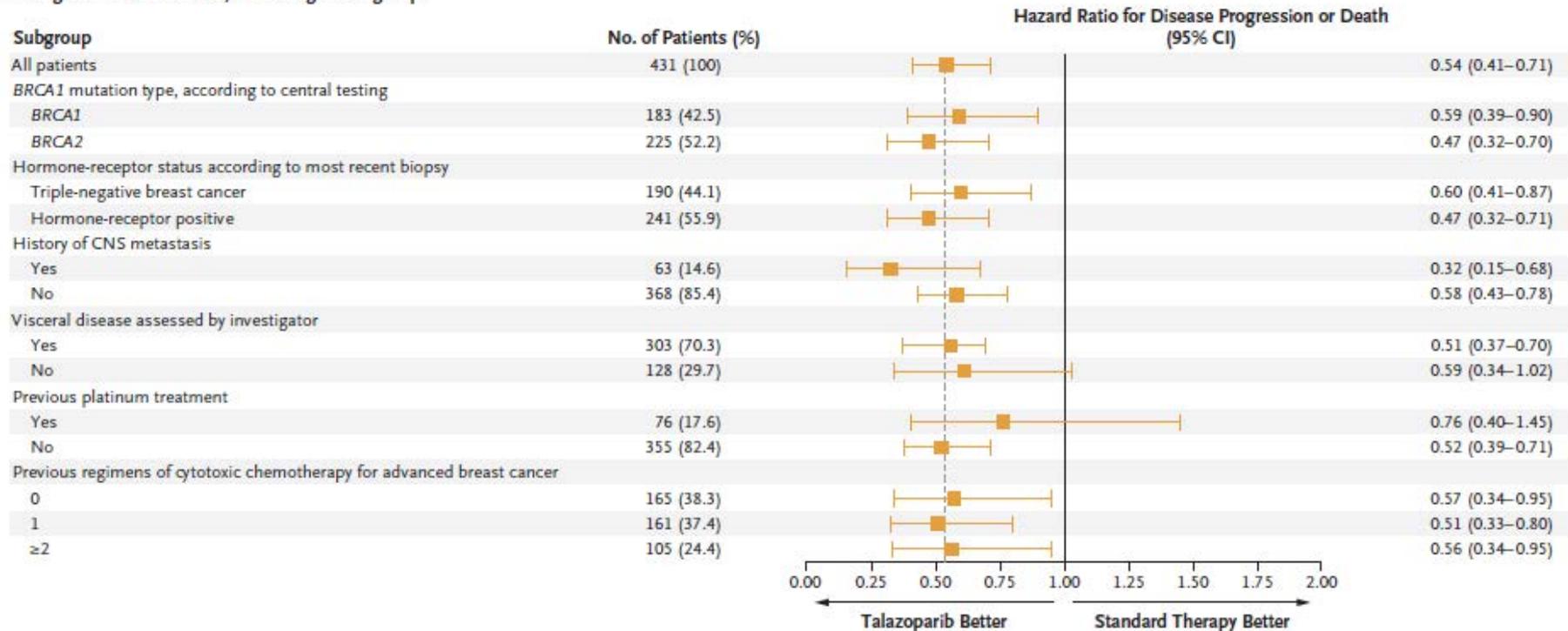
Talazoparib	287 (0/0)	229 (50/50)	148 (53/103)	91 (34/137)	55 (17/154)	42 (9/163)	29 (9/172)	23 (2/174)	16 (5/179)	12 (4/183)	5 (2/185)	3 (0/185)	1 (0/185)	0 (1/186)	0 (0/186)
Standard therapy	144 (0/0)	68 (41/41)	34 (20/61)	22 (8/69)	9 (7/76)	8 (0/76)	4 (3/79)	2 (2/81)	2 (0/81)	1 (1/82)	0 (1/83)	0 (0/83)	0 (0/83)	0 (0/83)	0 (0/83)

Litton et al. NEJM Aout 2018

# EMBRACA

## Analyse en sous-groupes

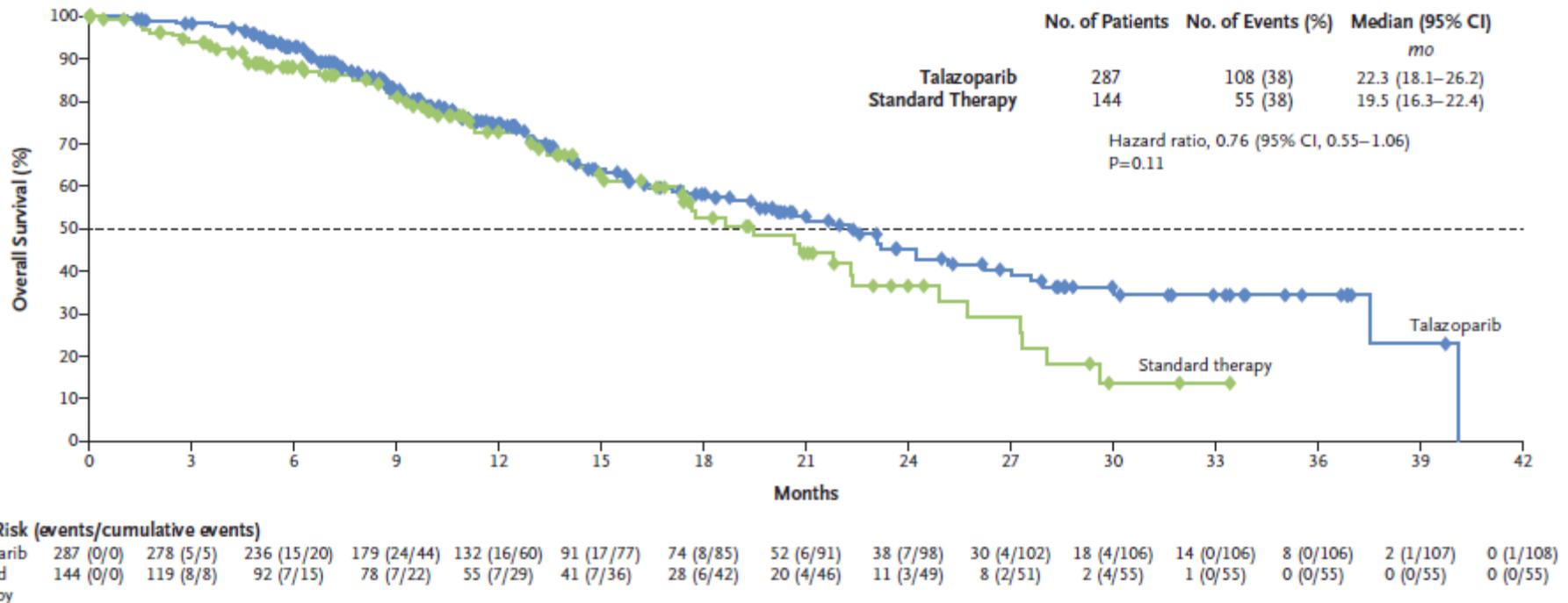
### B Progression-free Survival, According to Subgroup



Litton et al. NEJM Aout 2018

# EMBRACA

## Survie globale : analyse intérimaire Pas de différence statistiquement significative



Litton et al. NEJM Aout 2018

# ATU talazoparib 4 juillet 2018

## **Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte – Talazoparib**

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé s'est exprimée en faveur d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) de Talazoparib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.

La Commission a souhaité préciser qu'il n'y a pas de données disponibles sur les patients dont le score ECOG est supérieur à 2.

- Cancer du sein localement avancé ou métastatique
- Mutation germinale et/somatique de BRCA
- RH+ ou RH-
- HER2-
- ≥ 1 chimiothérapie antérieure par anthracyclines et/ou taxanes
- Pas de situation de résistance au sels de platine
- Si RH+ : épuisement ou non éligibilité à l'hormonothérapie

# Effets secondaires : méta-analyse OlympiAD et EMBRACA

## Hématologiques

	ES tous grades		ES grade 3/4	
	PARPi	Chimio	PARPi	Chimio
- Anémie	47,5% *	21,7%	29,5% *	4,6%
- Neutropénie	31,6%	45,6% *	16,1%	31,3% *
- Thrombopénie (OlympiAD)			2,4%	1,1%

# Effets secondaires : méta-analyse OlympiAD et EMBRACA

	ES tous grades		ES G3/4	
	PARPi	Chimio		
- Fatigue	41,3%	34,6%	2,9%	1,1%
- Diminution de l'appétit	19,1%	18%	0%	0%
- Céphalées	27,3% *	19,4%	1%	2,2%
Digestifs				
- Nausées	52,5%	41,9%	0%	1,1%
- Vomissements	26,9%	19,8%	0%	1,1%
- Diarrhées	21,3%	24,4%	0,5%	0%
- Syndrome mains-pieds	1%	21,7% *	0	2,2%

Essai OlympiAD

# EMBRACA

## Effets secondaires

<b>Table 3. Summary of Adverse Events.*</b>		
<b>Adverse Event</b>	<b>Talazoparib Group (N = 286)</b>	<b>Standard-Therapy Group (N = 126)</b>
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	282 (98.6)	123 (97.6)
Serious adverse event†	91 (31.8)	37 (29.4)
Serious and drug-related adverse event	26 (9.1)	11 (8.7)
Grade 3 or 4 serious adverse event	73 (25.5)	32 (25.4)
Adverse event resulting in permanent drug discontinuation	17 (5.9)	11 (8.7)

Litton et al. NEJM Aout 2018

- **Autre population étudiée** → cancer du sein avec un **profil BRCAness**, en l'absence de mutation BRCA
  - phénotype comparable aux tumeurs mutées BRCA, lié à un déficit de la réparation de l'ADN par RH
  - Déficit fonctionnel de BRCA (méthylation du promoteur... )
  - Mutation / diminution de l'expression de protéines de la RH (RAD51, ATR, ATM, CHECK2...), défaut de PTEN

• K sein métastatique  
• Her2-  
• **Profil BRCAness**  
(signature génomique CLOVIS) ou mutation BRCA tumoral



**R**



**RUCAPARIB** 600 mg  
\*2/jour , cycles de 28 jours

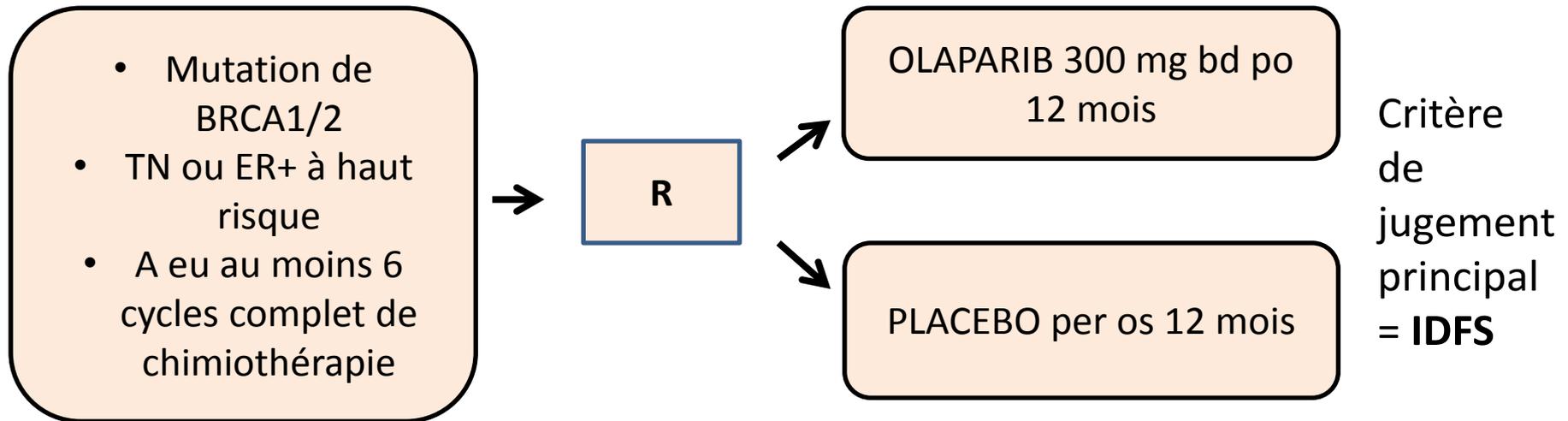
## Essai RUBY : phase II

Essai en cours

**MONOTHERAPIE : INHIBITEURS DE  
PARP POUR LES CANCERS DU SEIN AU  
STADE PRECOCE**

# OLYMPIA

- Phase III
- Randomisé , double aveugle



- Critères secondaires : OS, survie sans métastases, décès
- Etude en cours, début recrutement en 2014
- Recrutement complet cette année
- 1ers résultats en 2020

## MONOTHERAPIE EN ADJUVANT OLAPARIB

# Autres...

- **TALAZOPARIB :**
  - Essai en cours de phase II
  - en néoadjuvant, monothérapie avant chimiothérapie
  - Patients avec TNBC
  - Mutation BRCA1 ou 2

# **INHIBITEURS DE PARP EN COMBINAISON**

# Doses de traitement en monothérapie

- Niraparib = 300 mg per os par jour
- Olaparib = 300 mg per os bid
- Rucaparib = 600 mg per os bid
- Talazoparib = 1 mg per os par jour
- Veliparib = 400 mg per os bid



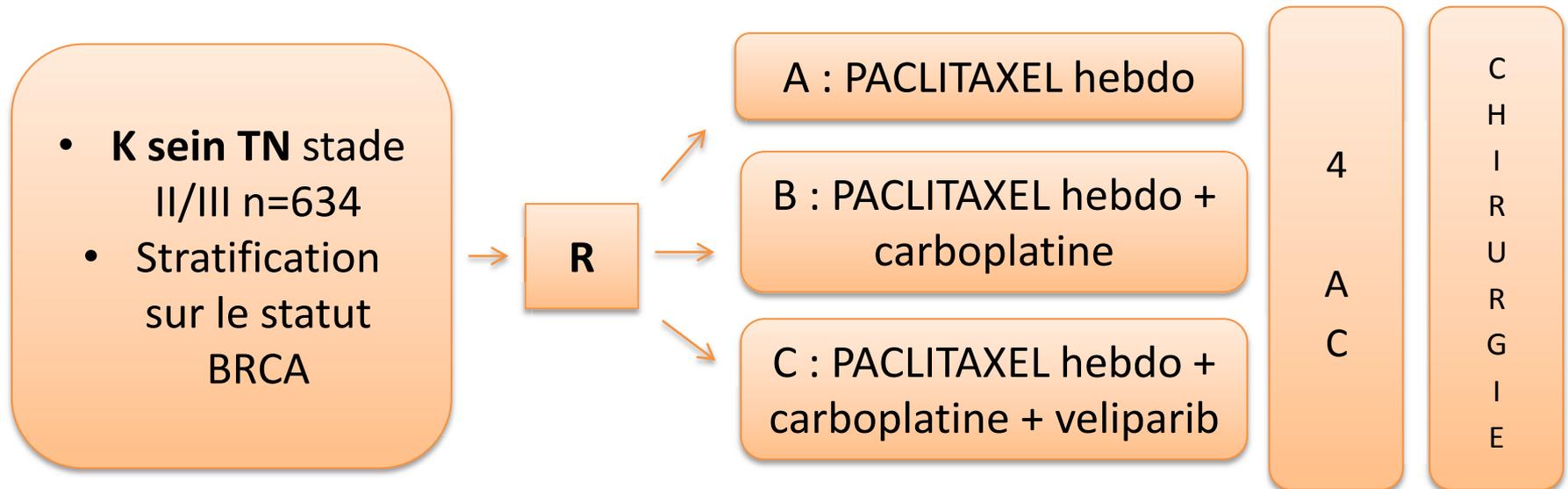
1<sup>ère</sup> DLT = myélosuppression

# BrightNESS

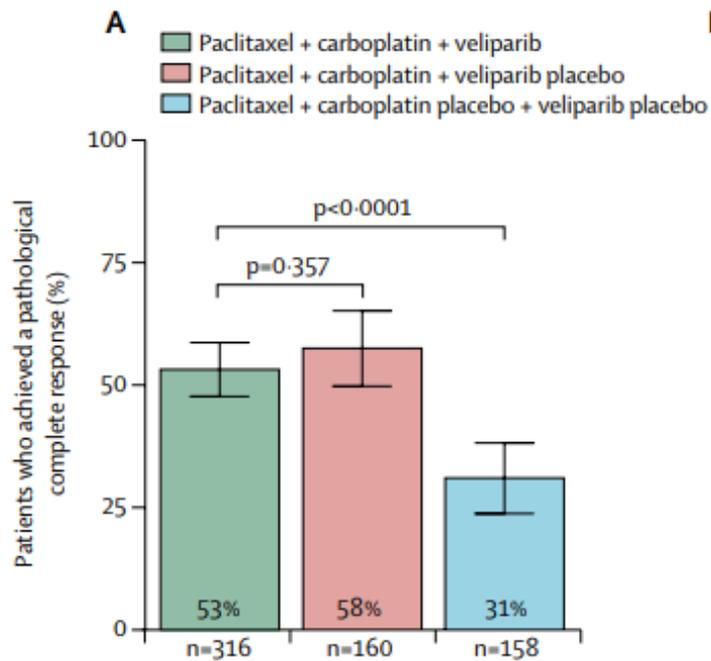
- Phase III
- Randomisé , double aveugle

## COMBINAISON EN NEO-ADJUVANT VELIPARIB

➔ Population de cancer  
du sein TN mutés ou non  
pour BRCA



Dose veliparib : 50 mg \* 2 / jour



- **Critère de jugement principal : pCR : 53% vs 58% vs 31%**
- Pas de différence significative avec ajout du veliparib

Loibl et al, The Lancet, Avril 2018

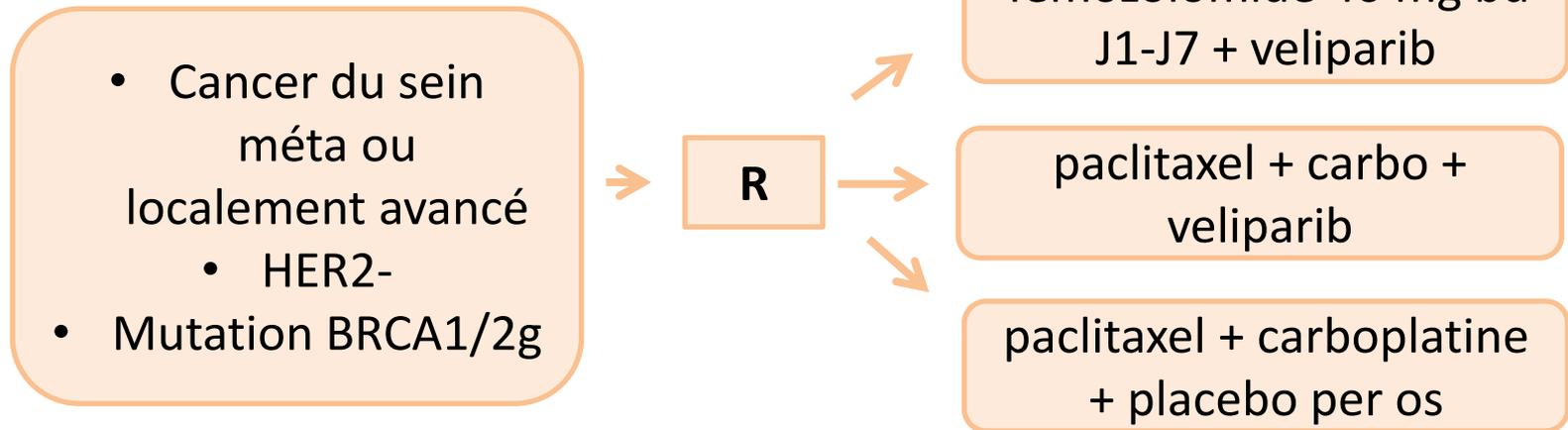
## Résultats selon le statut BRCA

	Paclitaxel + carboplatin + veliparib	Paclitaxel + carboplatin + veliparib placebo	Paclitaxel + carboplatin placebo + veliparib placebo
All patients	168/316 (53%)	92/160 (58%)	49/158 (31%)
Germline BRCA status			
Mutation in BRCA1 or BRCA2, or both	26/46 (57%)	12/24 (50%)	9/22 (41%)
No mutation in BRCA1 or BRCA2, or both	142/270 (53%)	80/136 (59%)	40/136 (29%)

➔ **Augmentation de la pCR avec l'ajout du carboplatine au paclitaxel. Pas d'augmentation avec le Veliparib**

# BROCADE 2

- Phase II
- Randomisé, double aveugle



## Phase avancée/métastatique

### VELIPARIB

- Critère de jugement principal = PFS → **pas de différence significative**
  - 14,1 vs 12,3 mois (HR=0,79 IC95(0,54 – 1,16), p=0,231) (vs 7,4 mois)
- ORR : 78% vs. 61%;  $P = 0.027$  → significatif
- Dose veliparib per os 40 mg \* 2 / jour J1-J7

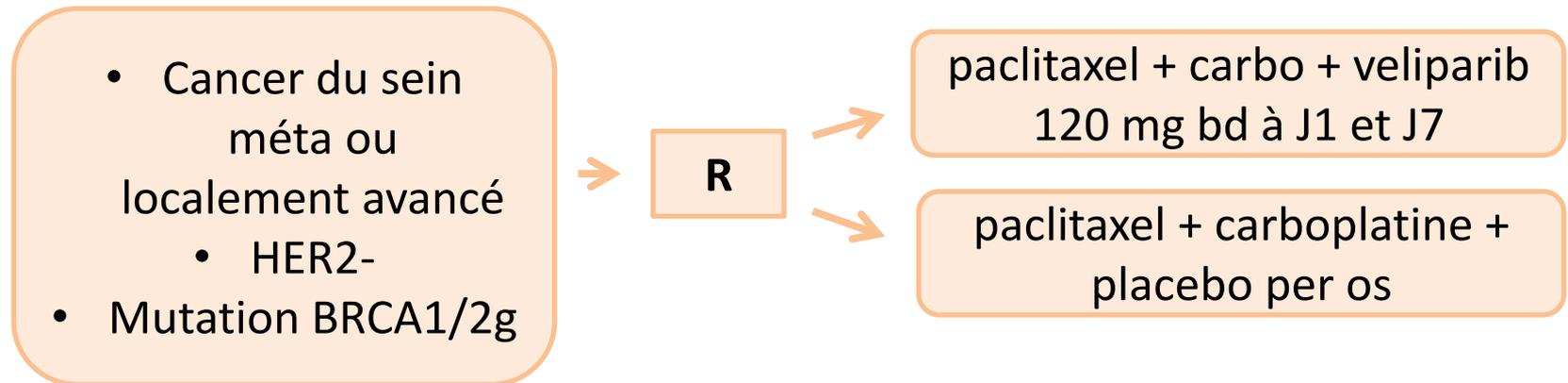
# BROCADE 3

Phase avancée/métastatique

VELIPARIB

- Phase III
- Randomisé, contrôlée contre placebo

## ETUDE EN COURS



**Critère d'évaluation principal = SSP**

*Secondaires :*

- *Survie globale*
- *Bénéfice clinique*
- *Taux de réponse*
- *Durée de réponse*

# Autres essais en combinaison avec la chimiothérapie

- **RUCAPARIB**

- phase 2, en adjuvant
- Combinaison avec cisplatine (75mg/m<sup>2</sup> à J1, J1=J21) +/- rucaparib (30 mg IV J1-J3) après traitement par CNA puis chirurgie
- A 2 ans : DFS = 58,3% pour le bras cisplatine vs 63,1% pour cisplatine + rucaparib : **différence non significative**

- **Olaparib** (essai PARTNER) , en cours

- 150 mg bd
- En néoadjuvant, combiné avec carboplatine et paclitaxel
- K sein TN et/ou mutation BRCAg

# Autres combinaisons...

➔ Avec la **radiothérapie** : essai RADIOPARP : essai de phase 1 pour évaluer la dose maximale tolérée de l'olaparib avec radiothérapie adjuvante

➔ **Immunothérapie** et inhibiteurs de PARP

- KEYNOTE 162 : niraparib + pembrolizumab. Etude de phase 1 /2. Cancer du sein avancé ou méta et cancers de l'ovaire
- MEDIOLA
- Durvalumab + Olaparib

➔ **Thérapies ciblées** et inhibiteurs de PARP :

- Combinaison de inhibiteurs de PI3K et inhibiteurs de PARP (Olaparib...)
- Étude de phase 1 : BKM120 + Olaparib
- Olaparib + AZD5363 (AKT inhibitor)
- Inhibiteurs de mTOR

➔ **Autres combinaisons** : anti-angiogéniques, heatshockprotéin inhibitors ...

**CONCLUSION**

# Place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique pour les cancers du sein en phase métastatique

- Essais de phase III OlympiAD (Olaparib) et EMBRACA (Talazoparib) :
  - bénéfique en comparaison du traitement standard
  - Peut être proposé à tous patients BRCAm ayant progressé après traitement par anthracyclines et taxanes
  - Patients prétraités par platine n'avaient pas de bénéfice contrairement à ceux non traités antérieurement par platine
  - Et si pas de traitement d'hormonothérapie possible
  - Comparaison avec les sels de platine?

# Place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique pour les cancers du sein en phase précoce

- Olaparib : OlympiA : en cours. Résultats en 2020. 12 mois d'olaparib en adjuvant?
- Mais attention aux risques de résistance...
- Essai BrighTNess : l'ajout du veliparib à la chimiothérapie standard : pas d'augmentation de la PCR par rapport à l'ajout du carboplatine
- Le rôle des anti PARP en adjuvant est en cours d'exploration...

# A explorer...

- La séquence thérapeutique:
  - Pas de réponse pour TNBC avec de nombreuses lignes de traitement antérieures
  - Risque de résistance en cas de traitement adjuvant?
- Toxicités
  - à court terme bien connues
    - Pour les combinaisons : adaptation des doses, délais de traitement rallongés, dosages intermittents
  - À long terme : moins connues :
    - Notamment le risque de cancers secondaires
    - Notion de syndrome myélodysplasiques, leucémies myéloïdes après traitement par inhibiteurs de PARP pour cancer de l'ovaire

# A explorer...

- Mécanismes de résistances aux inhibiteurs de PARP :
  - Phénomènes génétiques et épigénétiques : notamment mutations intragéniques restaurant la fonction de BRCA1/2
  - Perte d'expression de PARP ...
- Prédire la réponse aux PARPi
  - Score HRD (homologous recombination deficiency) : montré comme corrélé à une réponse PCR aux iPARP en néoadj, mais pas montré en méta pour le moment. Etudes en cours...
- Utilisation du principe de léthalité synthétique : autres cibles de la réparation de l'ADN

Merci de votre attention