

germline *BRCA* 1/2 突變併 HER-2 陰性之
局部晚期或轉移性乳癌的口服治療
(三陰性乳癌末期小分子抑制劑)

TALZENNA(**Talazoparib**)

PARP inhibitor



乳房外科:黃星華 主任

PARP 酶在正常細胞中扮演 DNA 修復的角色

PARP 酶與 *BRCA1/2* 蛋白質均作用於 DNA 修復^{1,2}

Normal cell^{1,2}



adapted from Sonnenblick A, et al. Nat Rev Clin Oncol, 2015

- > PARP 酶在修復 DNA 受損過程中扮演關鍵角色。PARP1 會與 DNA 中的 SSB 結合，並召集其他酵素來協助 DNA 修復¹
- > *BRCA1/2* 蛋白質透過 homologous recombination 此一修復機制來修復 DNA 中的 DSB³

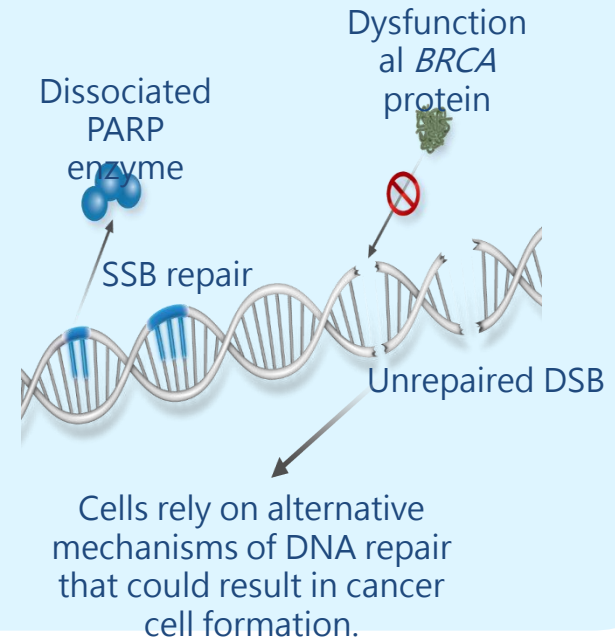
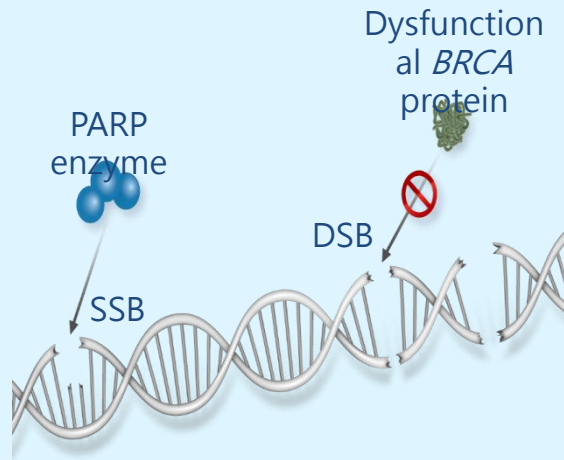
BRCA=breast cancer susceptibility gene; DSB=double-strand break; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; SSB=single-strand break.

1. Sonnenblick A, et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:27-41. 2. Livraghi L, Garber JE. *BMC Med*. 2015;13:188. 3. Lee JM, et al. *Ann Oncol*. 2014;25:32-40.

PARP 酶在癌細胞中扮演 DNA 修復的角色

PARP 酶與 *BRCA* 1/2 蛋白質均作用於 DNA 修復^{1,2}

Cancer cell



- > 在 *gBRCA* 突變的細胞中，負責修復 DNA 的 DSB 之 homologous recombination 機制是有缺陷的²
- > 這些細胞會轉而倚賴 其他較不準確的修復機制，以維持 DNA 修復與細胞增殖^{3,4}
- > 癌細胞過度仰賴這些替代的修復機制，造成基因突變的累積，從而加速基因組不穩定和細胞死亡³

BRCA=breast cancer susceptibility gene; DSB=double-strand break; *gBRCA*=germline *BRCA*; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; SSB=single-strand break.

1. Sonnenblick A, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:27-41. 2. Lee JM, et al. *Ann Oncol.* 2014;25:32-40. 3. Lupo B, Trusolino L. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846:201-215. 4. Livraghi L, Garber JE. *BMC Med.* 2015;13:188.

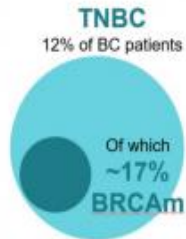
Major BRCA mutation in TNBC

2020
TBCS



Prevalence of Germline BRCA mutation

Approximately 5~7% of all breast cancer patients carry a germline BRCA gene mutation^{1~3}



- **TNBC: ~1 in 6 are gBRCAm**
(30% of BC gBRCAm population)¹
– the majority with BRCA1 mutations⁵

BRCA mutation prevalence in breast cancer subtypes:
Limited data

Dana Farber Cohort (N = 488), 2010-2012

	TNBC (n=87)	ER-Positive, HER2-Negative (n=334)	ER-Negative, HER2-Positive (n=37)	ER-Positive, HER2-Positive (n=63)
BRCA1m	12.6%	1.7%	5.4%	0%
BRCA2m	1.1%	3.3%	0.0%	1.6%

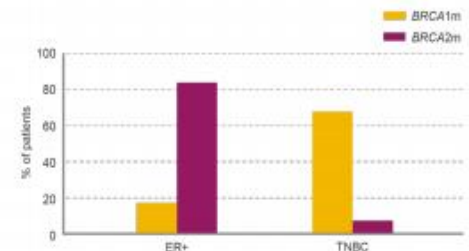
N = 488 Dana Farber stage I-III breast cancer patients consenting to DNA banking, 2010-2012

- **HR+: ~1 in 17 are gBRCAm**
(~65% of BC gBRCAm population)¹
– the majority with BRCA2 mutations^{2,4}

While **BRCAm** are widely associated with TNBC, the clinical community are less likely to associate **BRCAm** with HR+ disease

However, evidence suggest that **HR+ patients account for at least half all BRCAm carriers:**

Hormone receptor status in BC patients by BRCA status



HR+ disease
73% of BC patients

Of which
~6%
BRCAm

TNBC=triple negative breast cancer, HER=human epidermal growth factor, mBC=metastatic breast cancer

1. Winter et al. Ann Oncol. 2016 Aug; 27(8): 1532-1538; 2. Atchley DP et al. J Clin Oncol 2008; 26:4282-4288; 3. Winter C, et al. Ann Oncol. 2016;27(8):1532-1538 4. Mavaddat N et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:134-147; 5. Couch FJ et al J Clin Oncol 33:304-311; 3.



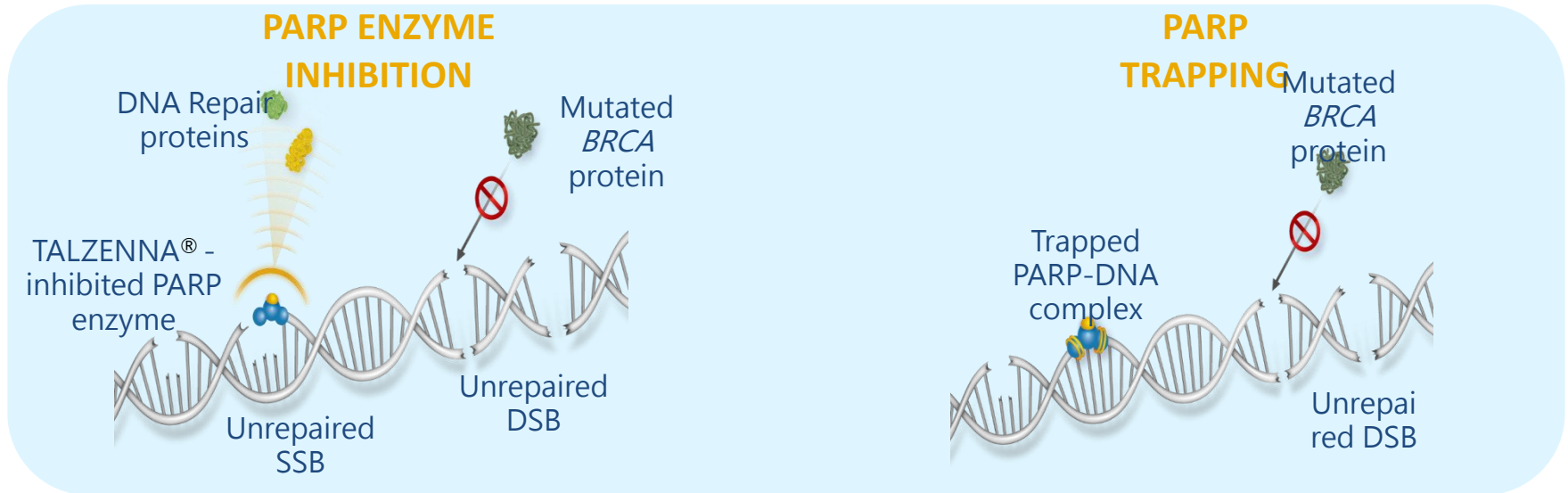
台灣乳房醫學會
TAIWAN BREAST CANCER SOCIETY

How PARP inhibitors works ?



TALZENNA® (talazoparib) 的雙重作用機制¹

TALZENNA® 透過 2 種互補機制誘發細胞凋亡¹



› 抑制 PARP 催化活性可以干擾 DNA 修復蛋白質聚集到 SSB 的位置，導致 SSB 的累積，最終造成 DNA 複製過程中出現 DSB²

› 臨床前研究顯示，TALZENNA® 可以捕獲 (trap) PARP 酶和 DNA 所形成的複合物³

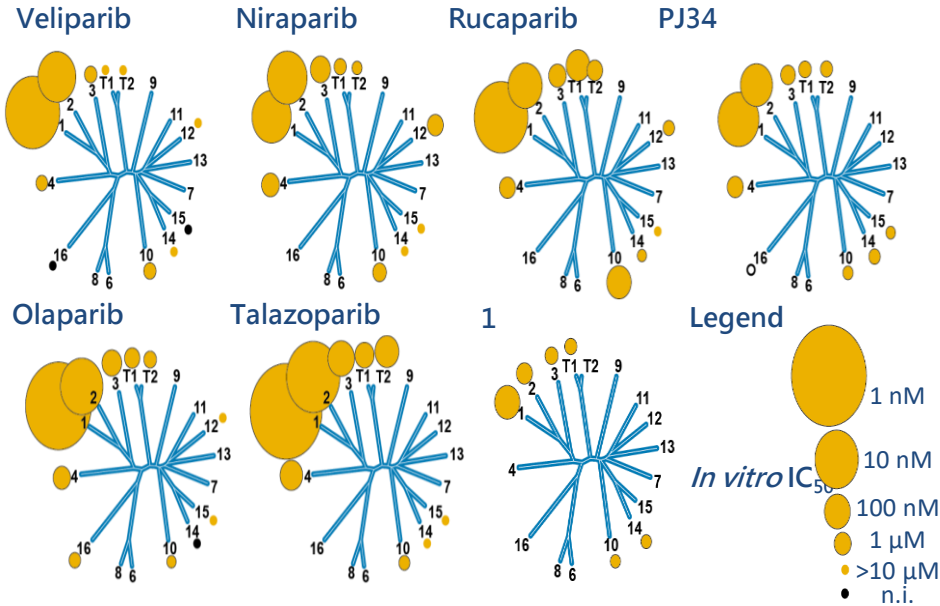
› 在臨床前研究中，TALZENNA® 展現了強效的 PARP 捕獲 (PARP trapping) 能力^{3,4}

BRCA=breast cancer susceptibility gene; DSB=double-strand break; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; SSB=single-strand break.

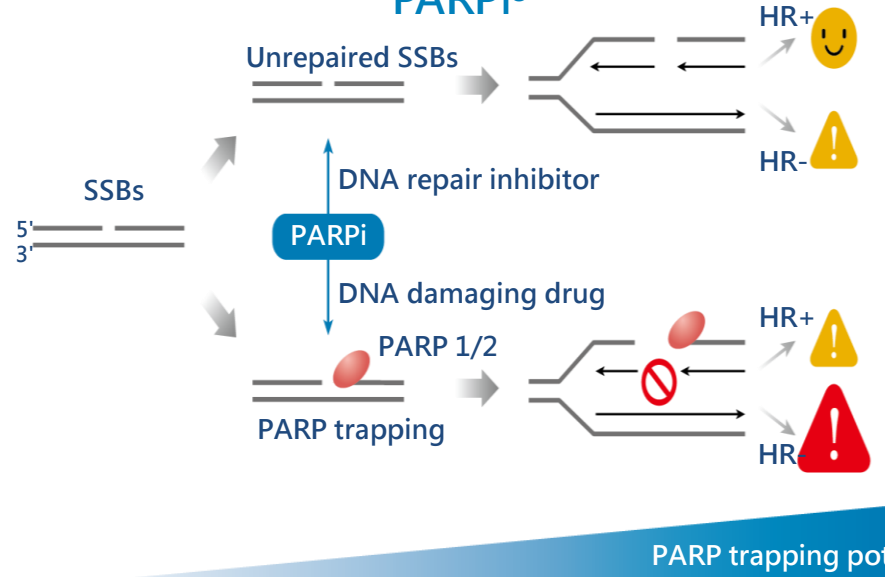
1. TALZENNA® 中文仿單 (版本 : USPI 202003-2) . 2. Livraghi L, Garber JE. *BMC Med.* 2015;13:188. 3. Murai J, et al. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:433-443. 4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther.* 2016;160:65-83.

PARPis 的差異

In vitro potencies of PARP inhibitors¹



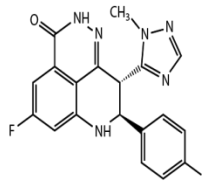
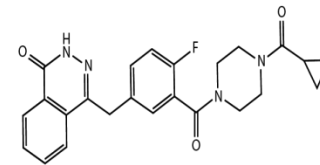
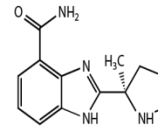
Dual mechanisms of action of PARPi³



Veliparib

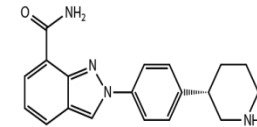
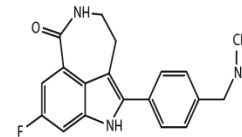
Olaparib

Talazoparib



Rucaparib

Niraparib



In vitro activities of PARP inhibitors²

PARPi	PARP1 enzyme inhibition IC ₅₀ , nmol/L
Talazoparib	0.57
Olaparib	1.94
Rucaparib	1.98
Veliparib	4.73



DNA=deoxyribonucleic acid; IC₅₀=concentration for 50% inhibition in PARP1 enzyme assay; HR=homologous recombination; n.i.=no inhibition; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; PARPi=poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; SSBs=single-strand breaks.

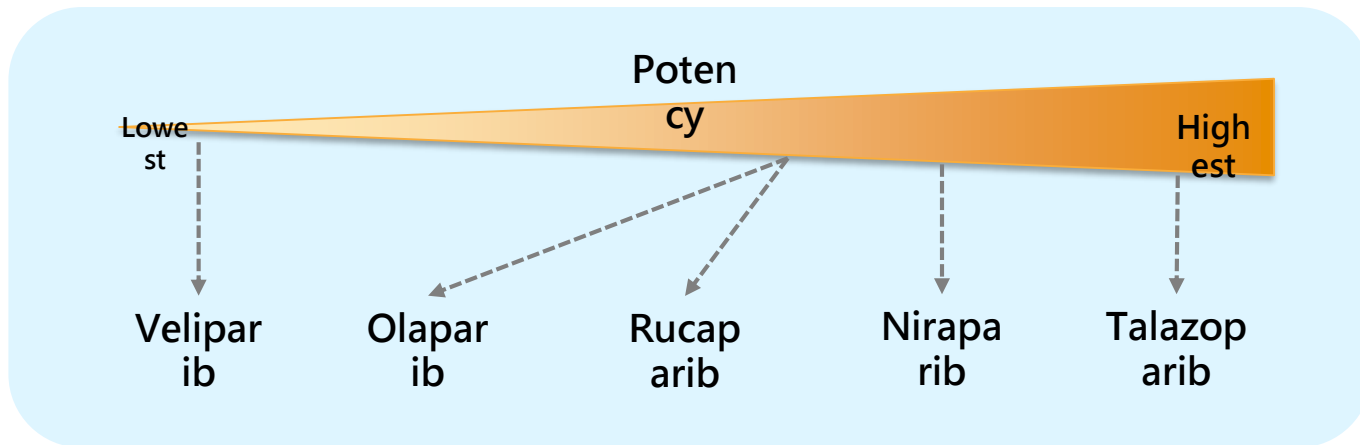
1. Thorsell AG, et al. *J Med Chem.* 2017;60:1262-1271. 2. Shen Y, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5003-5015. 3. Murai J, Pommier Y. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:131-150.

TALZENNA® (talazoparib)

強效的 PARP 抑制能力

- › TALZENNA® 抑制 PARP 酶活性的能力是其他 PARP 抑制劑 (如 veliparib、rucaparib 和 olaparib) 的 3–8 倍¹
- › 根據前臨床數據，TALZENNA® 捕獲 (trapping) DNA 上的 PARP 的效力高出其他 PARP 抑制劑 (如 olaparib 和 rucaparib) 約 100 倍^{2,3}

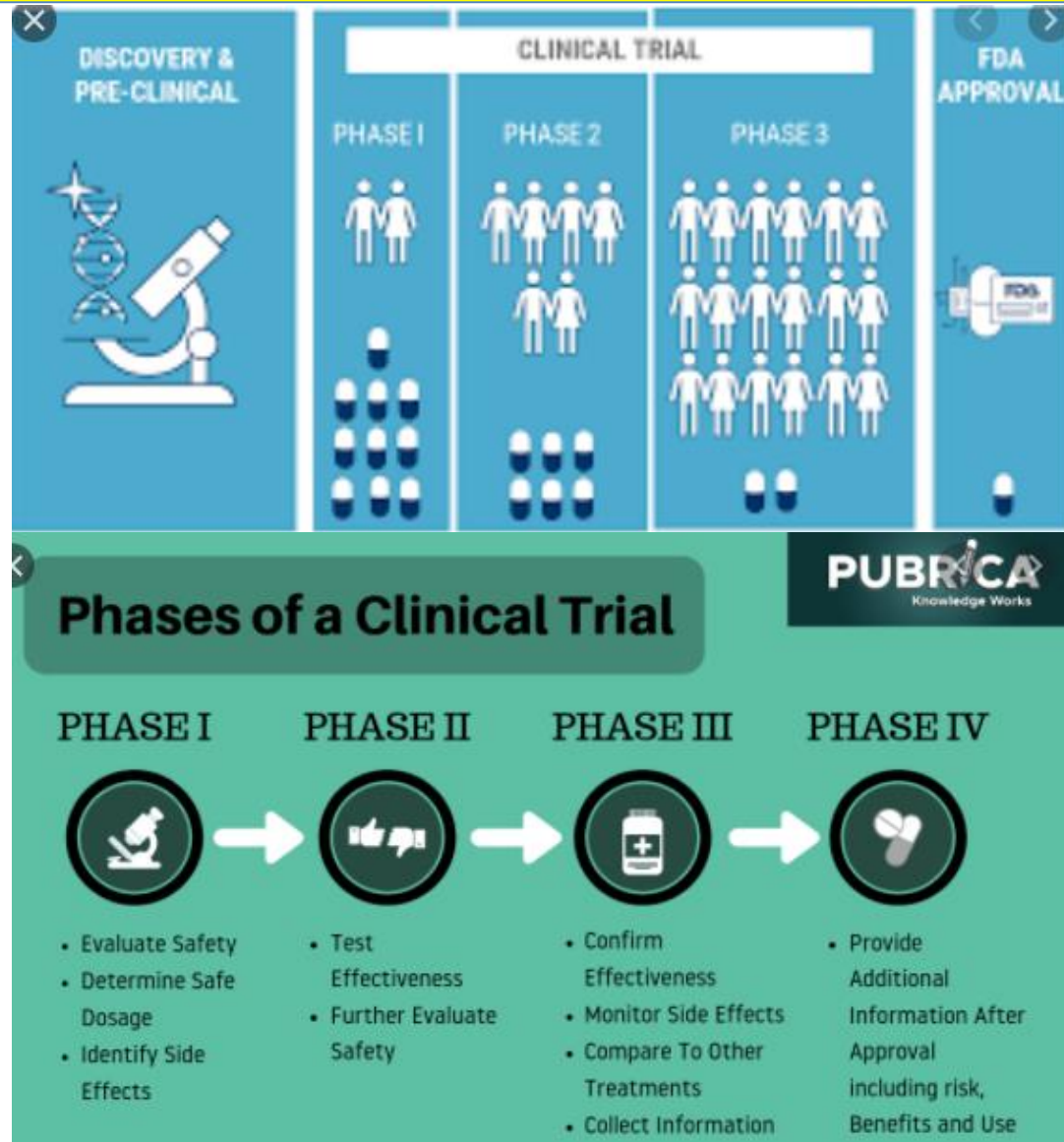
TALZENNA® 是一種強效的 PARP 抑制劑^{2,3}



1. Shen Y, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5003-5015. 2. Murai J, et al. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:433-443. 3. Lord CJ, Ashworth A. *Science.* 2017;355:1152-1158.

Clinical Trails

PARP Inhibitors in Metastatic Breast Cancer



EMBRACA 是一項第 III 期、開放性試驗，以 PARP 抑制劑單方治療用於 gBRCA 突變併 HER 2 陰性的局部晚期或轉移性乳癌患者^{1,2}

收案條件^{1,2}

- › gBRCA 突變、HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌*
- › 先前接受不超過三種細胞毒性化療療程
- › 必須在新輔助性治療、輔助性治療和/或轉移性治療中已使用 anthracycline 和/或 taxane[†] 的治療[‡]
- › 先前針對晚期疾病接受含鉑類藥物治療的病人，必須在含鉑類藥物治療期間沒有病情惡化的證據
- › 不允許先前曾使用 PARP 抑制劑的治療

隨機分配
2:1

N=431

TALZENNA®

1 毫克，每日一次
(n=287)

健康照護服務提供者選擇的化療
(capecitabine、eribulin、
gemcitabine 或 vinorelbine)
(n=144)

直到病情惡化或發生
無法接受毒性

分層¹

- › 先前針對轉移疾病的化療使用情形 (0 相較於 1、2 或 3)
- › 三陰性疾病狀態 (三陰性乳癌 [TNBC] 相較於非 TNBC)
- › 中樞神經系統 (CNS) 轉移病史 (有相較於無)

主要療效結果指標：無惡化存活期 (PFS)，依據實質腫瘤反應評估標準 1.1 版 (RECIST version 1.1) 評估，由盲性獨立中央審查 (BICR) 進行¹

次要療效結果指標：客觀反應率 (ORR)、整體存活期 (OS)²

探索性指標：客觀反應率的治療反應持續時間 (duration of response)²

*透過臨床試驗測定，經中央確認具有或疑似有害的 gBRCA 突變

[†]除非有禁忌症。

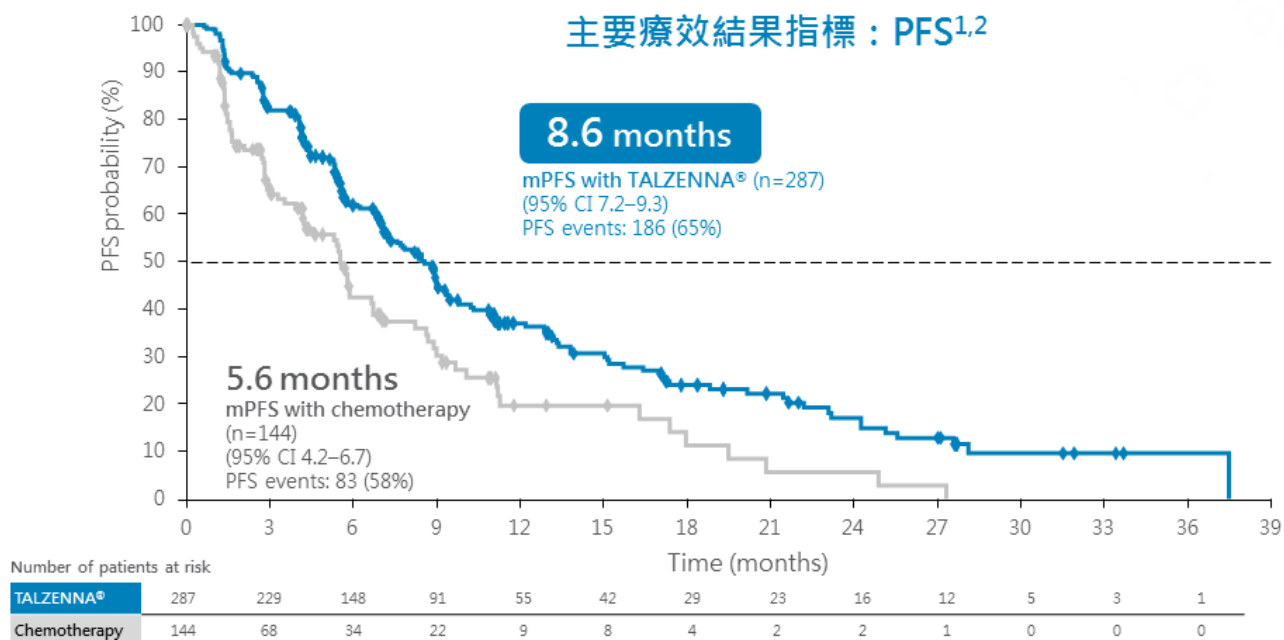
[‡]如果試驗主持人認為對照組的四個化療選項之一可能為病人的適合治療選項，則允許用於晚期或轉移性疾病的第一線治療且先前無輔助性化療。

BICR=blinded independent central review; CNS=central nervous system; gBRCA=germline breast cancer susceptibility gene; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC=triple-negative breast cancer.

1. TALZENNA® 中文仿單 (版本: USPI 202003-2) . 2. Litton JK, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:753-763.

全部族群(PFS)

EMBRACA 試驗：TALZENNA® 相較於化療在 PFS 具統計上顯著改善^{1,2}



46%
相對風險下降
HR=0.54*
(95% CI 0.41–0.71);
 $p < 0.0001^{\dagger}$

TALZENNA® 組中 37% 受試者在第一年時未出現疾病惡化或死亡，相較於標準治療組僅 20%²

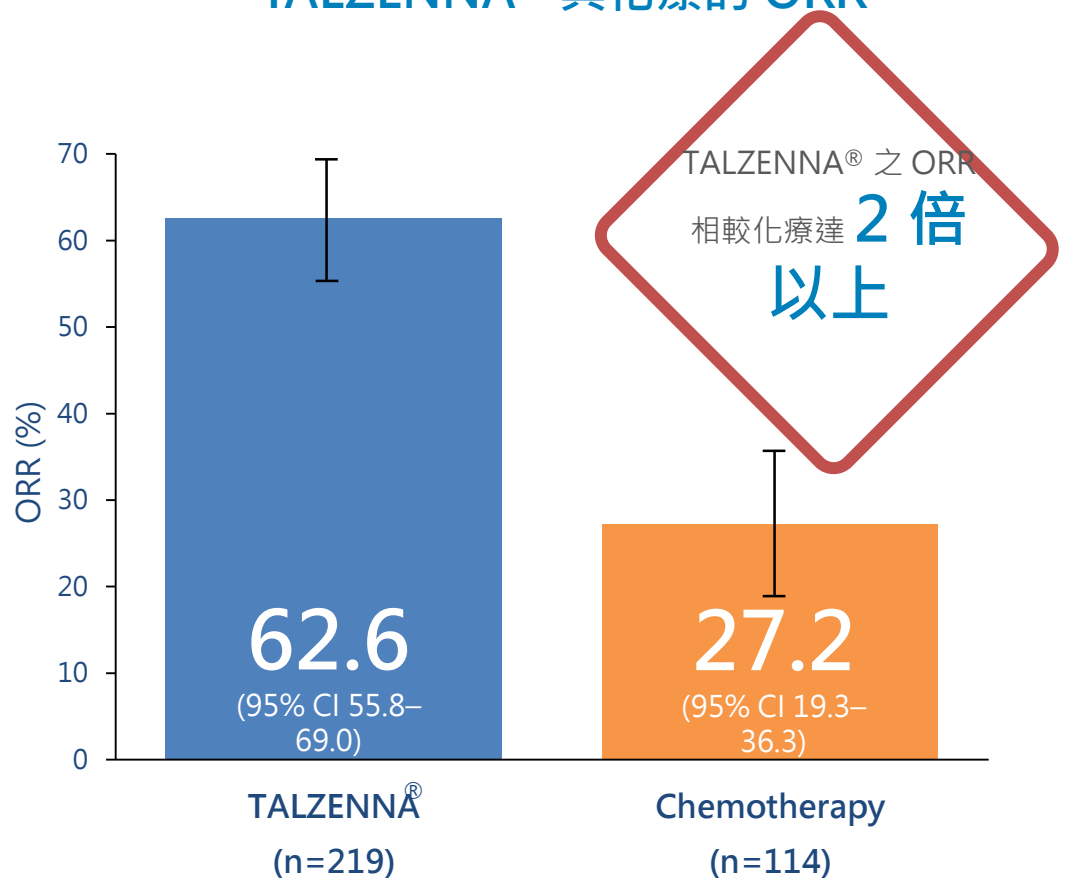
*Hazard ratio is estimated from a Cox proportional hazards model stratified by prior use of chemotherapy for metastatic disease (0 vs 1, 2, or 3), by hormone receptor status (HR+/HER2- vs TNBC), and by history of central nervous system metastases (yes vs no). [†]P-values from stratified log-rank test (2-sided).
CI=confidence interval; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hazard ratio; mPFS=median progression-free survival; PFS=progression-free survival; TNBC=triple-negative breast cancer.

1. TALZENNA® 中文仿單 (版本：USPI 202003-2) . 2. Litton JK, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753-763.



EMBRACA 試驗：次要療效結果指標 (ORR)

TALZENNA® 與化療的 ORR¹

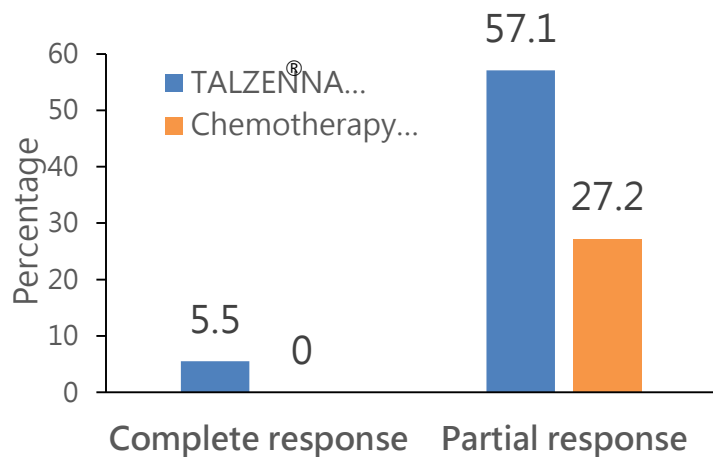


CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

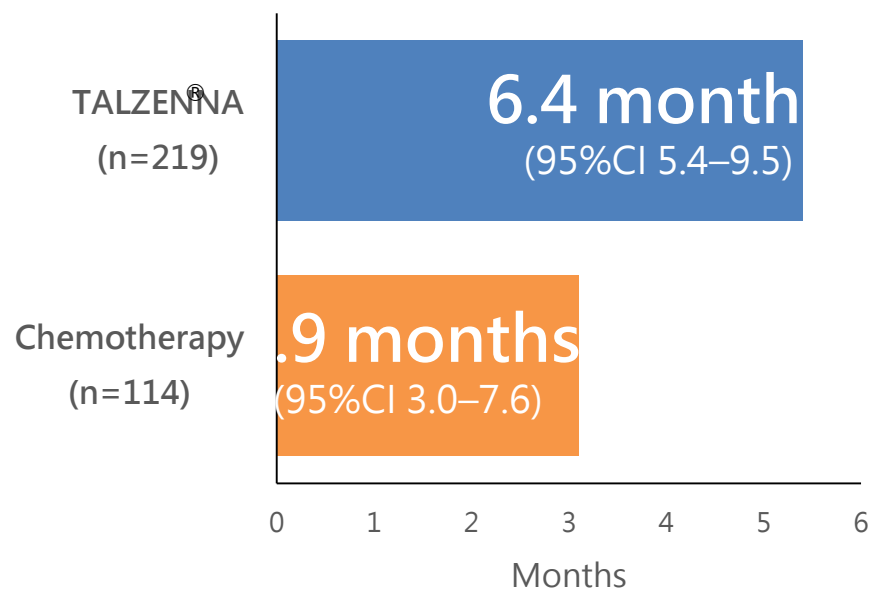
1. Litton JK, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:753-763. 2. TALZENNA® 中文仿單 (版本 : USPI 202003-2) .

EMBRACA 試驗：探索性指標（ORR 與治療反應持續時間 [Duration of Response]）

▶ TALZENNA® 組中由試驗主持人確認之 ORR* 為 62.6% (n=219) (95% CI 55.8–69.0)，相較化療組為 27.2% (n=114) (95% CI 19.3–36.3)¹



治療反應持續時間中位數^{†2}



*According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, confirmation of complete response or partial response was not required.

†中位數從 Kaplan-Meier 機率中計算。

CI=confidence interval; ORR=objective response rate.

1. Litton JK, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:753–763. 2. TALZENNA® 中文仿單 (版本：USPI 202003-2) .

EMBRACA 試驗：接受 TALZENNA[®] 治療病人中 ≥20% 的不良反應^a

不良反應 (%)	TALZENNA [®] (n=286)			化療 (n=126)		
	Grade 1-4	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4	Grade 3	Grade 4
血液和淋巴系統疾病						
貧血 ^b	53	38	1	18	4	1
嗜中性白血球減少 ^c	35	18	3	43	20	16
血小板減少症 ^d	27	11	4	7	2	0
代謝與營養疾病						
食慾不振	21	<1	0	22	1	0
神經系統疾病						
頭痛	33	2	0	22	1	0
胃腸道疾病						
噁心	49	<1	0	47	2	0
嘔吐	25	2	0	23	2	0
腹瀉	22	1	0	26	6	0
皮膚與皮下組織疾病						
掉髮 ^e	25	0	0	28	0	0
全身性異常與投藥部位情況						
疲倦 ^f	62	3	0	50	5	0

^a等級根據 NCI CTCAE v4.0 標準。^b包括發熱性中性白血球減少症、嗜中性白血球減少及嗜中性白血球計數降低。^c包括血小板減少症及血小板計數降低。^d對於 TALZENNA，Grade 1 為 23%，以及 Grade 2 為 2%。對於化療組，Grade 1 為 20%，以及 Grade 2 為 8%。^e包括疲倦及無力。

TALZENNA[®] 中文仿單 (版本：USPI 202003-2)。

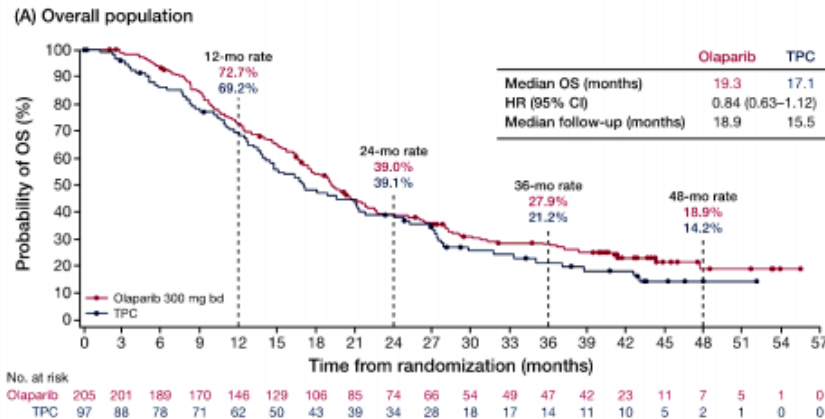
OS 好像沒差?

進行最終 PFS 分析時
 (38% 病人已死亡) ,
 整體存活期 (OS) 資料
 還不完整²

2020 TBCS  Overall Survival

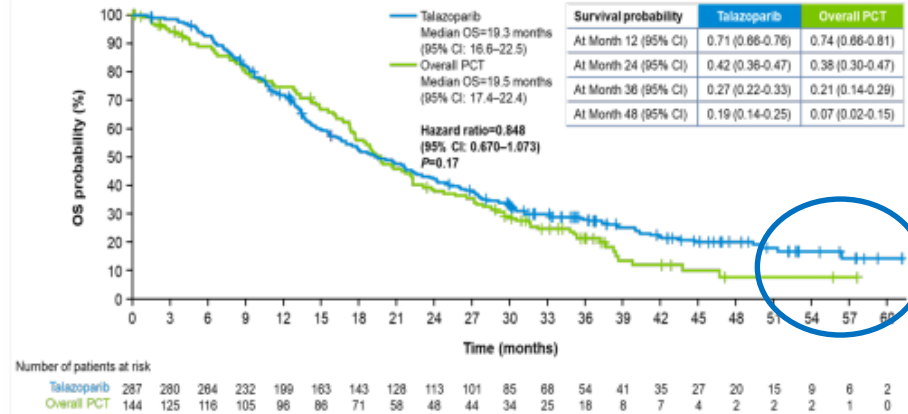
OS is not different in between patients with gBRCA mutated mBC received or not received PARPi

OlympiAD



Robson Robson M et al. SABCS 2019; Abstract PD4-03.

EMBRACA



Litton J et al. AACR 2020

數量不足? 條件設計不好? 太後線?.....

TALZENNA[®] (talazoparib) 建議劑量

1種劑量 每日**1**次

0.25 毫克膠囊 x 4 顆 隨餐或空腹使用

- TALZENNA[®] 建議劑量為 1 毫克口服每天一次，隨餐或空腹使用。
- 0.25 毫克的膠囊可用於劑量調降。
- 病人應接受治療，直到病情惡化或發生無法接受毒性為止。
- 本硬膠囊應整顆吞服，請勿打開或溶解。
- 如果病人嘔吐或漏服一劑藥物，不應服用額外的劑量。應依正常時間服用下一個處方劑量。

TALZENNA® (talazoparib) 劑量調整與處置

依據不良反應進行劑量調整

- 每月監測一次全血球計數並依臨床表現增加監測次數。

不良反應	 暫停 TALZENNA ®, 直到程度 緩解至	恢復 TALZENNA®
血紅素 <8 g/dL	≥9 g/dL	 以較低劑量恢復給予 TALZENNA®
血小板計數 <50,000/μL	≥75,000/μL	
嗜中性白血球計數 <1,000/μL	≥1,500/μL	
非血液性 Grade 3 或 Grade 4	≤Grade 1	 考量以較低劑量恢復給予 TALZENNA® 或  停用

TALZENNA® (talazoparib) 警語和注意事項 (續)



胚胎-胎兒毒性 Embryo-Fetal Toxicity

- TALZENNA® 對孕婦投藥時，可造成胎兒傷害。
- 建議具有生育能力的女性在治療期間及最後一劑 TALZENNA® 後至少 7 個月，要使用有效的避孕措施。
- 建議男性病人若其女性伴侶為有生育能力或正在懷孕，在治療期間及最後一劑 TALZENNA® 後至少 4 個月要使用有效的避孕措施。
- 依據動物研究，TALZENNA® 可能讓有生育能力的男性產生生育能力障礙。
- 由於 TALZENNA® 可能對於哺乳中嬰兒引起嚴重不良反應，建議哺乳女性在 TALZENNA® 治療期間和最後一劑後至少 1 個月不應哺乳。

AUC=area under the curve.

TALZENNA® 中文仿單 (版本 : USPI 202003-2)

TALZENNA® (talazoparib) 警語和注意事項



骨髓造血不良症候群/急性骨髓白血病 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia

- 接受 TALZENNA® 的病人曾經通報發生骨髓造血不良症候群/急性骨髓白血病 (MDS/AML) 。
- 整體上，在臨床試驗接受 TALZENNA® 治療的 584 名實質腫瘤病人中，曾通報有 2 名 (0.3%) 病人發生 MDS/AML 。
- 這 2 名病人發生 MDS/AML 之前接受 TALZENNA® 治療的持續時間分別為 4 個月及 24 個月。2 名病人先前均曾接受含鉑化療藥劑和/或其他破壞去氧核糖核酸 (DNA) 的藥物，包括放射治療。
- 若因先前化療造成血液學毒性，病人尚未從中適當恢復之前，請勿開始 TALZENNA®。基準期及之後每月一次監測全血球計數，以了解是否有血球減少情形。



骨髓抑制 Myelosuppression

- 接受 TALZENNA® 治療的病人曾經通報發生骨髓抑制，包括貧血、白血球減少/嗜中性白血球減少和/或血小板減少症。
- 接受 TALZENNA® 的病人分別有 39%、21% 及 15% 通報發生 Grade ≥ 3 的貧血、嗜中性白血球減少及血小板減少症。
- 分別有 0.7%、0.3% 及 0.3% 病人因為發生貧血、嗜中性白血球減少及血小板減少症而停用。
- 基準期時及之後每月一次監測全血球計數，以了解是否有血球減少情形。若因先前治療造成血液學毒性，病人尚未從中適當恢復之前，請勿開始 TALZENNA®。如果發生此情形，建議進行劑量調整 (給藥中斷，搭配或不搭配劑量減少) 。

總結

摘要：TALZENNA® (talazoparib) 用於 gBRCA 突變併 HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌成年病人

- 在 gBRCA 突變併 HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌病人中，TALZENNA® 相較於標準化療*在 PFS 方面提供顯著的效益^{1,2}

Talazoparib 為 PARP 抑制劑，該酶包括 PARP1 和 PARP2，體外試驗顯示其可強效抑制 PARP 酶活性並捕獲 (trap) PARP 酶和 DNA 所形成的複合物^{1,3}

TALZENNA® 組的治療反應持續時間[§]較化療組為久：
6.4 months (95% CI 5.4–9.5) vs 3.9 months (95% CI 3.0–7.6)¹

TALZENNA® 相較於化療在 PFS 具統計上顯著改善：
中位 PFS 8.6 months (95% CI 7.2–9.3) vs 5.6 months (95% CI 4.2–6.7) (HR=0.54 [95% CI 0.41–0.71]; $p<0.0001$)¹

警語和注意事項：
接受 TALZENNA® 治療的病人曾通報 MDS/AML 和骨髓抑制，TALZENNA® 對孕婦投藥時，可造成胎兒傷害¹

TALZENNA® 之 ORR[†] 相較化療達 2 倍以上：
50.2% (95% CI 43.4–57.0) vs 18.4% (95% CI 11.8–26.8)¹

TALZENNA® 相較於化療之最常見 (≥20%) 的任何等級不良反應包括：疲倦 (62% vs 50%)、貧血 (53% vs 18%)、噁心 (49% vs 47%)、嗜中性白血球減少 (35% vs 43%)、頭痛 (33% vs 22%)、血小板減少症 (27% vs 7%)、嘔吐 (25% vs 23%)、掉髮 (25% vs 28%)、腹瀉 (22% vs 26%)，和食慾不振 (21% vs 22%)¹

進行最終 PFS 分析時 (38% 病人已死亡)，整體存活期 (OS) 資料還不完整¹

*Capecitabine、eribulin、gemcitabine 或 vinorelbine。

¹依據確認反應的反應比例。

²在有基準期可測量疾病的意圖治療 (ITT) 族群進行。

³中位數從 Kaplan-Meier 機率中計算。

AML=acute myeloid leukemia; CI=confidence interval; gBRCA=germline breast cancer susceptibility gene; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hazard ratio; MDS=myelodysplastic syndrome; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; PFS=progression-free survival.

1. TALZENNA® 中文仿單 (版本：USPI202003-2) . 2. Litton JK, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:753-763. 3. Murai J, et al. *Mol Cancer Ther*. 2014;13:433-443.

Any Questions?



謝謝

