

Décision n°2023.0173/DC/SEM du 4 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité TALZENNA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 4 mai 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER PFE France pour la spécialité TALZENNA, reçue le 13 janvier 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 20, 24 et 26 janvier 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 30 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 février 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 13 avril 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TALZENNA, dans l'indication « en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes symptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm ».

Le laboratoire PFIZER PFE France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. Le CPRCm correspond à un stade avancé de la maladie. A ce stade, bien que des progrès thérapeutiques aient été réalisés ces dernières années, le pronostic de ces patients reste mauvais avec une médiane de survie globale inférieure à 3 ans et un taux de survie à 5 ans de 30 %. Il constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement.
- Il existe un traitement approprié dans cette indication dans la mesure où l'association olaparib-abiratéron possède une AMM dans une indication superposable prise en charge par la solidarité nationale et en l'absence de données permettant de différencier cette association de TALZENNA-enzalutamide.

- Ce médicament est susceptible d'être innovant à ce stade de la maladie du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane de SSPr non atteinte dans le groupe talazoparib/enzalutamide versus 21,9 mois dans le groupe enzalutamide seul (HR=0,63 ; IC95% [0,51 ; 0,78], $p<0,0001$). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.
- Dans la mesure où il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre de ce traitement peut être différée

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 4 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

talazoparib

TALZENNA 0,1 mg, 0,25 mg,

gélules

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

→ Cancer de la prostate

→ Adultes

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm** »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.
	Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où : - LYNPARZA (olaparib) possède une AMM dans une indication superposable à cette indication et est disponible en accès précoce ; - et en l'absence de données permettant de différencier les traitements par olaparib en association avec l'abiratérone et talazoparib en association avec l'enzalutamide.
	Dès lors qu'il existe un traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée.
	TALZENNA (talazoparib) 0,1 mg, 0,25 mg, gélules, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant par rapport à l'enzalutamide seul du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane non atteinte dans le groupe talazoparib/ enzalutamide versus 21,9 mois dans le groupe enzalutamide seul ; HR= 0,63 ; IC95% [0,51 ; 0,78]) et le plan de développement adapté.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données cliniques	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude TALAPRO-2	8
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	talazoparib (L01XK04) TALZENNA (talazoparib) 0,25 mg, gélules Flacon de 30 gélules (CIP : 34009 301 821 9 2) TALZENNA (talazoparib) 0,1 mg, gélules Flacon de 30 gélules (CIP : 34009 301 822 0 8)
Laboratoire	PFIZER
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 13/04/2023) : «Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 0,5 mg de talazoparib, en association avec l'enzalutamide 160 mg administrée par voie orale une fois par jour. Les patients doivent être traités jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable » (cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP).
Mécanisme d'action	Le principe actif de TALZENNA, le talazoparib, bloque l'action des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases humaine (PARP).
Information au niveau international*	TALZENNA (talazoparib) ne dispose d'aucune AMM dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.
Rappel des autres indications AMM	Pour rappel, TALZENNA (talazoparib) est également indiqué dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2 (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation Date d'examen : 26 avril 2023.

- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Non

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

Le cancer de la prostate regroupe un ensemble de manifestations hétérogènes pour lesquelles le traitement optimal dépend notamment de la caractérisation pathologique et moléculaire de la tumeur. Le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) est défini comme une maladie résistante avancée au-delà de la prostate avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ou en présence de maladie métastatique.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)¹, par une testostéronémie < 50 ng/dl associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du Nadir² avec un PSA > 2 ng/ml) ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une suppression androgénique médicamenteuse ou chirurgicale.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le CPRCm correspond à un stade avancé de la maladie. A ce stade, bien que des progrès thérapeutiques aient été réalisés ces dernières années, le pronostic de ces patients reste mauvais avec une médiane de survie globale inférieure à 3 ans^{3, 4} et un taux de survie à 5 ans de 30 %.^{4, 5, 6}

Il constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement.⁷ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Le cancer de la prostate constitue un important problème de santé publique avec une incidence estimée à 50 430 nouveaux cas en 2015.⁸ Il se situe au premier rang des cancers chez l'homme en matière de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal, et représente près de 25 % des

¹ Ploussard G. et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022 – 2024 : cancer de la prostate.

² Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement

³ Ryan CJ. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 :152-160.

⁴ Armstrong AJ (2020), Lin P, Tombal B, et al. Five-year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol.* 2020;78(3):347-357.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'accès précoce de PLUVICTO. 11 juillet 2022.

⁶ Siegel RL (2020), Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.

⁷ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

⁸ Santé Publique France. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

cancers masculins. Survenant majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018).⁸ Dans plus de 90 % des cas, les patients atteints de CPRCm présentent des métastases osseuses⁹ et environ 40 % des patients à un stade avancé de la maladie développent des métastases des tissus mous. Les patients atteints de CPRCm présentent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue et des dysfonctionnements urinaires, altérant la qualité de vie des patients.¹⁰

Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration (CPRC) dans les 5 ans.¹¹

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du CPRCm consiste à améliorer la qualité de vie et la survie globale des patients. Les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. Le choix entre ces différentes thérapies prend en compte les traitements précédemment reçus, la réponse du patient à ces traitements, son état général, son âge, son profil clinique et son souhait vis-à-vis des thérapies disponibles. Erreur ! Signet non défini.

Le traitement de première ligne est fondé sur une suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH.

Le traitement de l'adénocarcinome de la prostate résistant à la castration repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association avec les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) par acétate d'abiratéron (ZYTIGA)¹² ou par enzalutamide (XTANDI)¹³ en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou bien en association au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seule.

Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène et tous les patients ne présentent pas la même réponse au traitement. Des analyses génomiques récentes ont permis d'identifier des altérations germinales et/ou somatiques spécifiques ainsi que des voies de signalisation alternatives impliquées dans la progression tumorale, en particulier chez les patients présentant une maladie métastatique progressive.^{14, 15} Jusqu'à 30 % des patients atteints de CPRCm présentent des altérations des gènes HRR.^{16, 17, 18, 19} Ces altérations génétiques sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines thérapies ciblées. Il apparaît nécessaire de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique.

Erreur ! Signet non défini.

⁹ Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8253-8261.

¹⁰ Gater A, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Oct 12;9:88.

¹¹ Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreich N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Jun;19(2):111-21.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de d'abiratéron (ZYTIGA) en date du 15/06/2015.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de enzalutamide (XTANDI) en date du 04/03/2015

¹⁴ Annala M, Vandekerckhove G, Khalaf D, et al. Circulating tumor genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Discovery*. 2018. Epub doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0937

¹⁵ Rubin MA and Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S1-11.

¹⁶ Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities. *The Oncologist*. 2016;21:940-945

¹⁷ de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2091-2102

¹⁸ Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. *European Urology*. 2017;71:417-425

¹⁹ Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-1228

Récemment l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de :

- l'association fixe NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE (accès précoce post-AMM) en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de 2ème ligne, c'est-à-dire après résistance à une castration, chez les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques). Cette nouvelle option thérapeutique a démontré un gain en survie sans progression radiologique par rapport à l'acétate d'abiratéronne seule dans le traitement du CPRCm. Compte tenu de cette introduction récente, une recherche d'une mutation des gènes BRCA1/2 peut être réalisée dès la survenue d'une résistance à la castration.
- LYNPARZA (olaparib) en association à l'abiratéronne et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (accès précoce post-AMM). Cette nouvelle option thérapeutique a démontré un gain en survie sans progression radiologique par rapport à l'acétate d'abiratéronne seule dans le traitement du CPRCm.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) repose sur deux options thérapeutiques : les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) : l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) et l'enzalutamide (XTANDI) ou la chimiothérapie par un taxane, le docétaxel (TAXOTERE). La suppression androgénique est maintenue tout le long de ces traitements.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG)				
ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) JANSSEN	« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans : - le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP)	15/06/2015	Important	ASMR IV
XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma SAS	« Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »	04/03/2015	Important	ASMR IV

Par ailleurs, des autorisations d'accès précoce respectivement pré-AMM et post-AMM ont été octroyées à :

- NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE dans une sous-partie de l'indication de TALZENNA (talazoparib) à savoir en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques).²⁰
- LYNPARZA (olaparib), dans une indication similaire, en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.²¹

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce pré-AMM de TALZENNA (talazoparib) repose sur les données d'une étude pivot de phase 3, (étude TALAPRO-2; n° NCT03395197) réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude TALAPRO-2

Objectif et schéma de l'étude TALAPRO-2

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du talazoparib+ enzalutamide par rapport à l'enzalutamide seul en matière de survie sans progression radiologique (SSPr) et de survie globale (SG).

A noter que l'étude comporte une partie 1, indépendante de la partie 2 susmentionnée, visant à déterminer la dose appropriée de talazoparib en association à l'enzalutamide pour la partie 2.

Les principaux critères d'inclusion et de non-inclusion étaient:

- Adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement ;

²⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE en date du 09/03/2023.

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 30/03/2023.

- Recherche possible du statut de mutation des gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR) par analyse (biopsie liquide, biopsie sur tissu tumoral ou analyse historique) ;
- Statut métastatique défini par la présence d'au moins une lésion métastatique documentée à l'aide de la scintigraphie osseuse ou de la tomodensitométrie (TDM) / imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Maladie progressive documentée après échec de la castration à l'aide d'un traitement par suppression androgénique ou d'une chirurgie
- Statut ECOG ≤ 1
- CPRCm asymptomatique ou peu symptomatique (score à la question N°3 du BPI-SF <4)^{23,22}
- Espérance de vie évaluée par l'investigateur ≥ 12 mois
- Traitement antérieur :
 - Pas de traitement par un inhibiteur de PARP, HTGN (enzalutamide, apalutamide, ou darolutamide), cyclophosphamide, ou mitoxantrone pour le traitement du cancer de la prostate
 - Pas de ligne de traitement systémique au stade résistant à la castration pour le CRPC et CPRCm (exception d'une suppression androgénique)
 - Traitement antérieur par une chimiothérapie à base de sels de platine dans les 6 mois (depuis la dernière dose) précédant le jour 1 (partie 1) ou la randomisation (partie 2), ou tout antécédent de progression de la maladie sous traitement à base de platine dans les 6 mois (depuis la dernière dose)
 - Traitement par docétaxel autorisé au stade CPHSm si plus de 4 semaines se sont écoulées depuis la dernière dose de docétaxel .
- Absence de métastase cérébrale connue ou suspectée
- Absence d'antécédent de syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou de tumeur maligne antérieure.

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés (1:1) pour recevoir :

- talazoparib 0,5 mg une fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour voie orale (posologie de l'AMM)
- Ou placebo une fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour, voie orale (posologie de l'AMM)

A noter : les patients avec une atteinte rénale ont reçu une dose réduite à 0,35 mg de talazoparib.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Traitement antérieur par abiratérone ou un traitement par chimiothérapie à base de taxane : oui versus non
- Statut de mutation HRR : muté versus non muté/ inconnu

L'inclusion des patients a été réalisée en deux étapes :

- Cohorte 1 : Inclusion des patients indépendamment de leur statut mutationnel HRR
- Cohorte 2 : Inclusion des patients HRR mutés uniquement

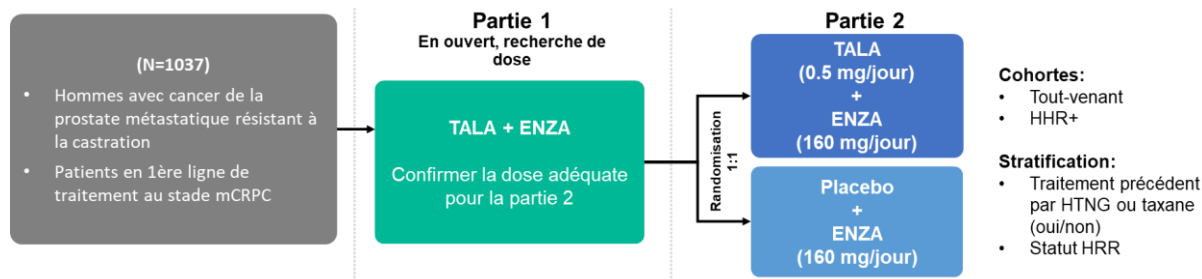
Le crossover d'un groupe de traitement à l'autre n'a pas été autorisé pendant la participation à l'étude.

²² « S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures. »

L'étude a compris deux sous-groupes d'analyse :

- Patients « all comers » composée des patients HRR non mutés (cohorte 1)
- Patients « HRR mutés » composée des patients avec mutation HRR (cohorte 1 et 2)

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :



Critère de jugements

L'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole ont été réalisées dans les sous- groupes « all comers » et « HRR mutés » en parallèle. Afin de maintenir un risque α global de 2,5% (unilatéral), malgré la multiplicité des tests statistiques, une répartition équitable du risque α entre les deux critères de jugement principaux a été réalisée et définie a priori. **L'étude était jugée positive si au moins une des p-value était $< 0,00125$.** Ainsi pour chaque sous-groupe, selon les résultats du test statistique (p value) sur le critère d'évaluation principal :

- Si la p-value est $< 0,00125$, la significativité statistique est déclarée et le critère de jugement secondaire sera testé selon une méthode hiérarchisée,
- Si la p-value est $\geq 0,00125$ aucune significativité statistique ne sera déclarée et le critère de jugement secondaire ne sera pas testé.

Les critères d'évaluation principaux ont été dans les populations d'analyse « all comers » et « HRR mutés » :

la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères PCWG-3 (scintigraphie osseuse) ou RECIST 1.1 (tissus mous). Elle est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression radiologique ou le décès quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés a priori avec contrôle du risque alpha ont été dans les populations d'analyse « all comers » et « HRR mutés » :

la survie globale (SG) et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Seule l'analyse des 2 critères mentionnés a été adaptée à la multiplicité des analyses et au contrôle du risque alpha afin de maintenir un risque α à 0,025 en unilatéral. Toutes les autres analyses, notamment celles planifiées a priori notamment sur : la réponse objective (OR) et le délai jusqu'à la réponse objective évaluée en aveugle par un CRI, le délai jusqu'à l'instauration du premier traitement anticancéreux ultérieur, le délai jusqu'à progression du PSA, le délai jusqu'au recours à un traitement par opiacés, le délai avant les premières complications squelettiques (SSRE) et la qualité de vie sont exploratoires.

Analyse statistique

Les analyses décrites ci-après ont été planifiées a priori en population ITT dans le groupe « all comers » :

- **Une analyse de futilité et une analyse finale de la SSPr** lorsque respectivement environ 50% (167 événements), et 333 événements de progression objective de la maladie évaluée par l'investigateur ou décès sont survenus (critère de jugement principal).
- **Une analyse intermédiaire et une analyse finale de la SG** respectivement lors de la survenue de 333 et 438 événements de progression objective de la maladie évaluée par un CRI en aveugle et décès dans le groupe « all comers » (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Les analyses décrites ci-après ont été planifiées a priori en population ITT dans le groupe « HRR mutés » :

- **Une analyse de futilité, une analyse intermédiaire et une analyse finale de la SSPr** respectivement lors de : l'analyse finale sur la SSPr dans le groupe « all comers » et la survenue de 157 et 224 événements de progression objective de la maladie évaluée par l'investigateur ou décès dans le groupe « HRR muté » (critère de jugement principal).
- **Une analyse intermédiaire et une analyse finale de la SG** respectivement lors de la survenue de 157 et 438 événements de progression objective de la maladie évaluée par un CRI en aveugle ou décès dans le groupe « HRR muté » et dans le groupe « all comers » (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Figure 1. Tableau résumant l'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole - Etude TALAPRO-2 (Population ITT).

	Analysis Cut off Trigger	Analysis	
		Population	Hypothesis Tested
Analysis 1	167 (50% event fraction) rPFS events in the all-comers population	All-comers	Futility for rPFS
		DDR-deficient	No analysis
Analysis 2	333 rPFS events in the all-comers population	All-comers	Final rPFS
		DDR-deficient	IA OS
Analysis 3	157 (70% event fraction) rPFS events in the DDR-deficient population	All-comers	Futility for rPFS
		DDR-deficient	IA rPFS
Analysis 4	224 rPFS events in the DDR-deficient population	All-comers	IA OS
		DDR-deficient	Final rPFS
	438 OS events in the all-comers population	All-comers	Final OS
		DDR-deficient	Final OS

Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse 2/4 du 16 août 2022 correspondant à l'analyse principale de la survie sans progression radiologique et à l'analyse intermédiaire de la survie globale dans le groupe « all comers » (critères de jugement principal et secondaire hiérarchisé planifiés a priori).

Population de l'étude

Un total de 805 patients a été randomisé (population ITT) avec 402 patients dans le groupe du talazoparib+ enzalutamide et 403 le groupe placebo+ enzalutamide correspondant à la population « all comers » (cohorte 1).

Les patients étaient des hommes avec un âge médian de 71 ans (min- max [36-91]), et un indice de performance ECOG 0 (65,8 %) ou 1 (34,2%). La majorité (70,1 %) des patients inclus dans TALAPRO-2 avaient un score de Gleason compris entre 8 et 10. Les patients avaient : des métastases osseuses (85,6%), des métastases ganglionnaires 39,0% et des métastases viscérales (15,7%).

Concernant les traitements antérieurs :

- 93,7% des patients avaient eu une suppression androgénique par castration chimique et 6,3% par orchidectomie bilatérale
- 59,1% avaient précédemment reçu un anti-androgène de première génération
- 22,2% avaient précédemment reçu du docétaxel
- 6,2% avaient précédemment reçu un traitement par HTNG

Le statut de mutation de 12 gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR) (présence ou suspicion d'au moins une mutation délétère) ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 et RAD51C a été évalué selon trois modalités : test d'ADN tumoral circulant (ADNct), biopsie liquide et biopsie du tissu tumoral.

Au moment de la randomisation respectivement dans le groupe talazoparib+ enzalutamide et placebo+ enzalutamide :

- 51,5% (207/402) et 54,3% (219/403) des patients n'avaient pas de mutation des gènes HRR
- 27,4% (110/402) et 25,3% (102/403) des patients avaient un statut mutationnel inconnu
- 21,1% (85/402) and 20,3% (82/403) des patients avaient des mutations des gènes HRR

Statut mutationnel HRR déterminé par test ADNct, respectivement dans le groupe talazoparib+ enzalutamide et placebo+ enzalutamide :

- 60,0% (241/402) et 59,3% (239/403) des patients n'avaient pas d'altération génomique
- 15,4% (62/402) et 13,9% (56/403) des patients avaient un statut inconnu concernant les altérations génomiques
- 24,6% (99/402) and 26,8% (108/403) des patients avaient une altération génomique

Parmi les patients avec au moins une altération génomique 6,9% et 7,9% des patients avaient une mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2.

A l'inclusion, selon l'évaluation des patients de leur douleur à l'aide du score BPI-SF :

- 65,1% des patients avaient un score de douleur compris entre 0 et 1
- 34,3% des patients avaient un score de douleur compris entre 2 et 3
- 0,4% des patients avaient un score de douleur supérieur à 3
- 0,2% des patients avaient un score de douleur inconnu

Résultats sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans le groupe « all comers » (c'est-à-dire, non sélectionnés pour le statut HRR), selon l'analyse finale du 16 août 2022 l'association talazoparib+ enzalutamide :

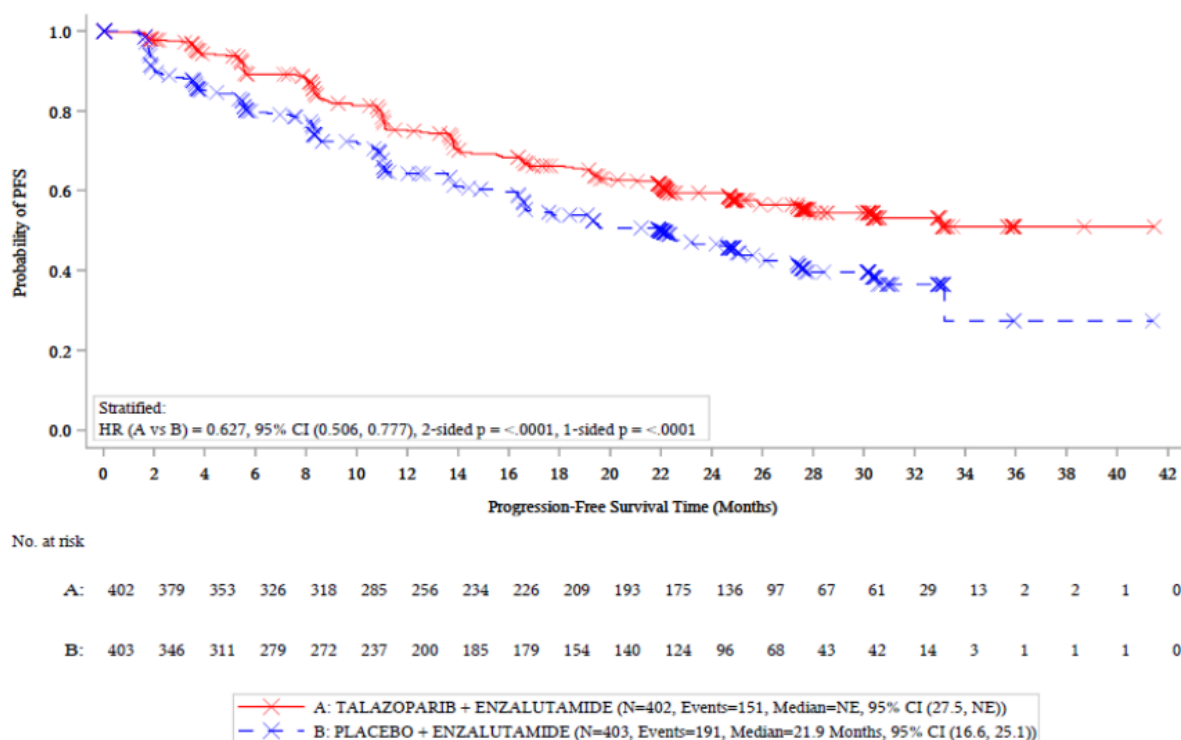
- a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en matière de **survie sans progression radiologique** (critère de jugement principal ; SSPr) après un suivi médian d'environ 24,9 mois dans le groupe traité par l'association talazoparib+ enzalutamide (24,6 mois dans le groupe placebo+ enzalutamide) : avec 151/402 (37,6 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 191/403 (47,4 %) patients dans le groupe placebo + enzalutamide, (HR=0,63 ; IC 95 % [0,51 - 0,78] ; $p < 0,0001$).

La médiane de SSPr n'a pas été atteinte (IC95% [27,5 ; NE]) dans le groupe talazoparib + enzalutamide a été de 21,9 mois (IC95% [16,6 ; 25,1]) dans le groupe placebo + enzalutamide.

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité sur la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée par l'investigateur selon les critères PCWG-3 (scintigraphie osseuse) ou RECIST 1.1 (tissus mous) et des analyses de sensibilité en sous-groupe selon le statut de mutation des patients de la cohorte 1 ont suggéré des résultats semblables.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué en aveugle par un CRI - Etude TALAPRO-2 – groupe « all comers » (Population ITT), analyse du 16 août 2022.

ITT = Intention de traité; SSPr = survie sans progression radiologique.



- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ enzalutamide en matière de **survie globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) après un suivi médian d'environ 28,0 mois dans le groupe traité par l'association talazoparib+ enzalutamide (27,1 mois dans le groupe placebo+ enzalutamide) : 123/402 (30,6 %) patients sont décédés dans le groupe talazoparib+ enzalutamide versus 129/403 (32,0 %) patients dans le groupe placebo+ enzalutamide, HR=0,89 ; IC 95% [0,69 - 1,14], **NS**.

Autres résultats- Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TALAPRO-2, à l'aide de questionnaires : BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*)²³, EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)²⁴, EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)²⁵, EORTC QLQ-PR25 (*EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25*)²⁶. Compte tenu de l'absence de maîtrise de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère. Par conséquent, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude TALAPRO-2

Les données présentées sont celles de l'analyse intermédiaire du 16 août 2022 réalisée sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n=398 dans le groupe talazoparib+ enzalutamide et n=401 dans le groupe placebo+ enzalutamide (population ITT). Les médianes d'exposition au talazoparib étaient respectivement : environ 86 semaines (min- max : 0,29–186,1) dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 70 semaines (min- max : 2,14–182,0) dans le groupe placebo + enzalutamide.

– Ensemble des EI

Au total, 98,5% (392/398) des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 94,5% (379/401) des patients du groupe placebo+ enzalutamide ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥15% des patients d'au moins un groupe) au cours de l'étude ont été majoritairement de nature gastro-intestinale, hématologique et musculosquelettique, dans le groupe talazoparib+ enzalutamide par rapport au groupe placebo+ enzalutamide avec: l'anémie (respectivement 65,8% et 17,5%), la fatigue (33,7% et 29,4%), les nausées (20,6% et 12,5%), douleurs dorsales (22,1% et 18,0%), la constipation (18,1% et 17,0%), l'arthralgie (14,6% et 19,7%), l'hypertension (13,8% et 15,5%), diminution du nombre de neutrophiles (35,7% et 7,0%), diminution de la numération plaquettaire (24,6% et 3,5%), diminution de l'appétit (21,6% et 15,7%) et baisse de la numération leucocytaire (22,1% et 4,5%).

²³ Le questionnaire BPI-SF évalue les différentes composantes de la douleur.

²⁴ Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

²⁵ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

²⁶ Le questionnaire EORTC QLQ-PR25 est un module de l'échelle de qualité de vie européenne EORTC QLQ-C30 spécifique au cancer de la prostate

- EI de grades ≥ 3

Des EI de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 71,9% des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 40,6% des patients du groupe placebo+ enzalutamide. Des EI de grades 5 ont été rapportés chez respectivement 3,3% et 4,5% des patients.

- EI graves

Les EI graves ont concerné 39,4% des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 26,7% des patients du groupe placebo+ enzalutamide. Les EI graves survenus chez plus de 2 % des patients ont été (respectivement dans le groupe talazoparib + enzalutamide et dans le groupe placebo + enzalutamide) : l'anémie (13,8 % et 0,2 %), l'hématurie (2,5% et 1%) et l'infection des voies urinaires (2,3% et 0,7%).

- Arrêt de traitement

Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par talazoparib, enzalutamide et placebo ont concerné 9,3% des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 10,2% des patients du groupe placebo+ enzalutamide.

- Décès

Les EI ayant conduit à un décès ont concerné 3,5% des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 5,0% des patients du groupe placebo+ enzalutamide.

- EI d'intérêt particulier

Concernant les EI d'intérêt particuliers rapportés au cours de l'essai TALAPRO-2 (date du gel de base : 12 août 2022) à savoir : le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aiguë myéloïde (LAM), et les nouvelles tumeurs malignes primitives (risques importants potentiels du Plan de Gestion des Risques), les événements thromboemboliques veineux (ETV) et les pneumopathies.

Au total :

- 1 cas de SMD a été rapporté : 1 patients dans le groupe talazoparib + enzalutamide (SMD de grade ≥ 3) et aucun dans le groupe placebo + enzalutamide.
- 12 cas (3,0 %) de survenue de nouvelles tumeurs malignes primitives ont été rapportés dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 20 cas (5,0 %) dans le groupe placebo + enzalutamide.
- 1 cas (0,3 %) de pneumopathie a été rapporté dans le groupe talazoparib + enzalutamide et aucun dans le groupe placebo + enzalutamide
- 16 cas (4,0 %) d' ETV ont été rapportés dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 3 patients (0,7 %) dans le groupe placebo + enzalutamide

Données issues du PBRER

Les données de tolérance du dernier PBRER soumis à l'EMA (en date du 22 décembre 2022), couvrent la période comprise du 16 octobre 2021 au 15 octobre 2022.

Depuis le début de la commercialisation en 2019, l'exposition cumulée TALZENNA (talazoparib) en post-commercialisation est estimée à environ 3 078 patients.

Au cours du dernier rapport d'évaluation périodique du bénéfice/risque du talazoparib aucune modification du Core Data Sheet (CDS) ou des mesures additionnelles de minimisation des risques du talazoparib n'a été justifié.

Le rapport bénéfice/risque reste favorable.

Le résumé des risques du PGR de TALZENNA (talazoparib) (version 01, 05/12/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Néant.
Risques importants potentiels	– Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM) – Nouvelles tumeurs malignes primitives – Toxicité sur la survie et le développement embryo-fœtale.
Informations manquantes	Néant.

Le RCP de TALZENNA (talazoparib) mentionne qu'un hémogramme doit être obtenu avant le début du traitement par talazoparib et surveillé chaque mois afin d'identifier des signes éventuels de toxicité hématologique pendant le traitement. Ainsi, si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, à la suite des investigations menées pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par talazoparib doit être arrêté et le patient traité de façon appropriée.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

TALZENNA (talazoparib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Au total, dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (TALAPRO-2) menée chez 805 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, TALZENNA (talazoparib) en association avec l'enzalutamide :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en matière de survie sans progression radiologique (critère de jugement principal ; SSPr) : 151/402 (37,6 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 191/403 (47,4 %) patients dans le groupe placebo + enzalutamide, (HR=0,63 ; IC 95 % [0,51 - 0,78] ; $p < 0,0001$) après un suivi médian d'environ 24,9 mois, le traitement par l'association talazoparib+enzalutamide.

La médiane de SSPr n'a pas été atteinte (IC95% [27,5 ; NE]) dans le groupe talazoparib + enzalutamide et de 21,9 mois (IC95% [16,6 ; 25,1]) dans le groupe placebo + enzalutamide.

Cette quantité d'effet est considérée comme cliniquement pertinente dans le CPRCm.

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ enzalutamide en matière de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) après un suivi médian d'environ 28,0 mois dans le groupe traité par l'association talazoparib+ enzalutamide (27,1 mois dans le groupe contrôle) : avec 123/402 (30,6 %) patients sont décédés dans le groupe talazoparib+ enzalutamide versus 129/403 (32,0 %) patients dans le groupe placebo+ enzalutamide, HR=0,89 ; IC 95% [0,69 - 1,14], **NS**.

L'examen des données de l'étude TALAPRO-2 permet de souligner les points décrits ci-après.

La population incluse notamment en matière de score de la douleur des patients avec une douleur évaluée par les patients à l'aide du score BPI-SF a été plus importante dans le groupe placebo + enzalutamide. L'absence d'une démonstration d'impact de TALZENNA (talazoparib) sur la douleur qui constitue un symptôme important du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est à regretter.

Une stratification sur le statut de mutation HRR (muté versus non muté/ inconnu) a été réalisée permettant d'évaluer l'efficacité du traitement chez les patients avec des altérations des gènes HRR. Néanmoins, à la date de l'examen, aucune donnée relative à la population d'analyse « HRRm » notamment sur les résultats de l'analyse intermédiaire dite « de futilité » de l'évaluation de la survie sans progression radiologique prévue au protocole n'est décrite.

Il est à noter que dans le groupe talazoparib+ enzalutamide, le statut mutationnel HRR déterminé par un test ADNct, réalisé à l'inclusion, était inconnu.

L'utilisation du placebo+ enzalutamide comme comparateur semble acceptable au regard des recommandations européennes de l'ESMO²⁷ dans le traitement des hommes asymptomatiques/légèrement symptomatiques atteints de CPRCm naïf de chimiothérapie. Cependant ce comparateur est sous optimal chez les patients atteints d'un CPRCm qui sont symptomatiques. Pour ce sous-groupe de patients, l'enzalutamide peut être sous-optimale par rapport aux traitements recommandés (chimiothérapie) et peut justifier la restriction du périmètre de l'indication par rapport aux patients recrutés dans l'étude TALAPRO-2.

Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité relative de l'association talazoparib + enzalutamide par rapport au docétaxel dans ce contexte.

Le profil de tolérance du talazoparib dans cette étude a été marqué par un surcroît de toxicité par rapport au groupe placebo+ enzalutamide (notamment des EI de grades ≥ 3 rapportés chez 75,2 % des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 45,1 % des patients du groupe placebo+ enzalutamide, et 9,8 % des patients du groupe talazoparib et 2,0 % des patients du groupe placebo+ enzalutamide ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par talazoparib/ placebo).

Les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha sur ce critère de jugement secondaire et aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de TALZENNA (talazoparib) sur la morbidité. L'impact sur la mortalité, la qualité de vie ou le parcours de soins n'est à ce jour pas démontré.

²⁷ Cancer de la prostate: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, volume 31, 25 juin 2020

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TALZENNA (talazoparib) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication « **en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm** » :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où LYNPARZA (olaparib) possède une AMM dans une indication superposable à cette indication et est disponible en accès précoce post-AMM^{21,28} et en l'absence de données permettant de différencier les traitements d'olaparib + abiratéron.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dès lors qu'il existe un traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant par rapport à l'enzalutamide seul du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane de SSPr non atteinte dans le groupe talazoparib/enzalutamide versus 21,9 mois dans le groupe enzalutamide seul (HR=0,63 ; IC95% [0,51 ; 0,78], p<0,0001). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TALZENNA (talazoparib) dans l'indication « en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

²⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de LYNPARZA (olaparib) en date du 05/04/2023.

