

Décision n°2023.0450/DC/SEM du 30 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité TALZENNA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 28 août 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 31 août et 1^{er} septembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 6 septembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 15 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 20 novembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TALZENNA (talazoparib), dans l'indication « en association avec l'enzalutamide 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 et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées ».

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 par 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 %. Elle constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, liée 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 la mesure où LYNPARZA (olaparib) dans le cadre de son association à l'acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone possède une AMM dans une indication plus large que celle revendiquée pour TALZENNA (talazoparib) en association à l'enzalutamide et est disponible en accès précoce. Par ailleurs, la Commission souligne que l'étude TALAPRO-2 de TALZENNA (talazoparib) avait exclu les patients avec atteinte cardiovasculaire ce qui ne permet pas de retenir une place à ce traitement dans ce contexte. Les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de distinguer les deux associations (olaparib + acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone versus talazoparib + enzalutamide) tant sur l'efficacité que sur la tolérance du fait des limites méthodologiques majeures relevées.
- Dès lors qu'il existe un traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée.
- Ce médicament est présumé innovant au regard de l'enzalutamide seul du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique avec, quel que soit le statut de la mutation, une médiane de survie sans progression 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). Dans la sous-population « HRR muté », une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe talazoparib/enzalutamide versus 13,8 mois dans le groupe enzalutamide seul (HR=0,45 ; IC95% [0,33 ; 0,61], p<0,0001). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

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 est donc refusée.

Article 2

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

Fait le 30 novembre 2023

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

talazoparib

TALZENNA 0,1 et 0,25

Gélules

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Cancer de la prostate
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : **«en association avec l'enzalutamide 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 et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées».**

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, notamment LYNPARZA (olaparib), dans le cadre de son association à l'acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone, dans la mesure où ce traitement possède une AMM dans une indication plus large que celle revendiquée pour TALZENNA (talazoparib) et est disponible en accès précoce. Par ailleurs, la Commission souligne que :

- l'étude TALAPRO-2 de TALZENNA avait exclu les patients avec atteinte cardiovasculaire ce qui ne permet pas de retenir une place à ce traitement dans ce contexte ;
- les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de distinguer les deux associations (olaparib + acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone versus talazoparib + enzalutamide) tant sur l'efficacité que sur la tolérance du fait des limites méthodologiques majeures relevées.

Dès lors que la maladie est grave et invalidante mais 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 à ce stade de la maladie du fait d'un bénéfice établi en survie sans progression radiologique :

- HR= 0,63 ; IC95% [0,51 ; 0,78] (médiane non atteinte dans le groupe talazoparib/ enzalutamide versus 21,9 mois dans le groupe enzalutamide seul) pour la population quel que soit le statut mutationnel ;
- HR=0,45 ; IC 95 % [0,33 – 0,61] (médiane non atteinte dans le groupe talazoparib/ enzalutamide versus 13,8 mois dans le groupe enzalutamide seul) pour la sous population HRRm.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	6
2.1	Prise en charge actuelle	7
2.2	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023)	11
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande	12
3.3	Profil de tolérance	16
3.3.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023)	16
3.4	Données d'utilisation	18
3.4.1	ZhenHeng Wei et al. (2021)	18
3.4.2	Scott T. Tagawa (2020)	18
3.4.3	Raphael B. Moreira et al. (2017)	18
3.4.4	Roberto Iacovelli et al. (2018)	19
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.6	Programme d'études	19
4.	Discussion	20
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	21
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2	Absence de traitement approprié	21
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
6.	Recommandations	22

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Précisions sur le contexte	La Commission de la Transparence a évalué TALZENNA (talazoparib) dans l'indication suivante «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 » et avait conclu à l'existence d'un traitement approprié et de la possibilité de différer le traitement dans ce contexte. Le Collège de la HAS a décidé un refus de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM (Avis du 26/04/2023 et décision du 04/05/2023). Le laboratoire sollicite de nouveau un accès précoce pour la même indication avec une restriction aux patients pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées. Une demande d'extension d'indication de l'AMM soumise a été soumise à l'EMA. Le 9 novembre 2023 le CHMP a rendu un avis positif dans l'indication «Talzenna is indicated in combination with enzalutamide for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in whom chemotherapy is not clinically indicated.»
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 (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « TALZENNA est indiqué en association avec l'enzalutamide 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 et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 20/11/2023) : « Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide 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 et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées ».
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) 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).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : TALZENNA (talazoparib) ne dispose d'aucune AMM dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.
Autres indications de l'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)
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la Transparence a évalué TALZENNA (talazoparib) dans l'indication suivante : « 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 » et avait conclu à l'existence d'un traitement approprié et de la possibilité de différer le traitement dans ce contexte. Le Collège de la HAS a décidé un refus de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM (Avis du 26/04/2023 et décision du 04/05/2023). Le laboratoire sollicite de nouveau un accès précoce pour la même indication avec une restriction aux patients pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite) – Expertise externe : Non

2. Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

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.

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.^{3, 4} Les altérations des gènes BRCA1/2, semblent être associées à une maladie plus agressive, des taux de progression plus rapides, une résistance ou une réponse réduite aux traitements et une survie plus courte.^{5, 6, 7, 8, 9} La survie médiane pour les patients atteints d'un cancer de la prostate et porteurs d'altérations des gènes BRCA1/2 a été estimée à 8,1 ans et chez des patients sans altération de ces gènes à 12,9 ans.¹⁰

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^{11, 12} et un taux de survie à 5 ans de 30%.^{12, 13, 14}

Le CPRCm 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.¹⁵ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

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 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

⁴ Rubin MA and Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S1-11.

⁵ Annala M, Struss WJ, Warner EW, et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. *European Urology*. 2017;72(1):34-42

⁶ Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-1757.

⁷ Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):186-193.

⁸ Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 20;37(6):490-503.

⁹ Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer*. 2010;103(6):918-924.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de LYNPARZA. 5 mai 2021.

¹¹ 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.

¹² 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 PREVALE Trial. *Eur Urol*. 2020;78(3):347-357.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'accès précoce de PLUVICTO. 11 juillet 2022.

¹⁴ Siegel RL (2020), Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.

¹⁵ 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>

Épidémiologie

Selon l'INCa, en 2018 le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers les plus fréquents chez l'homme en France avec une estimation de 59 885 nouveaux cas et 8 100 décès.¹⁶

Il se situe au premier rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal, et représente près de 25% des cancers masculins.

Survenant majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018).^{Erreur ! Signet non défini.} Dans plus de 90% des cas, les patients atteints de CPRCm présentent des métastases osseuses¹⁷ et environ 40% des patients à un stade avancé de la maladie développent des métastases des tissus mous.

Les facteurs de risque du cancer de la prostate sont notamment l'âge > 65 ans, les antécédents familiaux, et des origines afro-antillaises.^{Erreur ! Signet non défini.}^{Erreur ! Signet non défini.}¹⁸

Jusqu'à 30% des patients atteints de CPRCm présentent des altérations des gènes HRR.^{19,20,21,22} En se basant sur une revue de la littérature, on estime que les altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) représenteraient environ 50% des altérations des gènes HRR. Par conséquent, la présence des altérations des gènes BRCA1/2 peut être estimée à environ 15% dans la population des patients atteints d'un cancer de la prostate.⁹

2.1 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique après résistance à une castration vise l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie de ces patients. La 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.}

Selon les recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (AFU)²³ :

- aujourd'hui le traitement de première ligne est fondé sur une suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH associée soit à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) ou au docétaxel ;
- **le traitement de l'adénocarcinome de la prostate, au stade métastatique, résistant à la castration est fondé sur la suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH (ADT), en association avec les HTNG par acétate**

¹⁶ INCa – Panorama des cancers en France – Édition 2023 Édité par l'Institut national du cancer (INCa). Disponible en ligne : Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B (e-cancer.fr)

¹⁷ Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signalling axis. J Clin Oncol. 2005; 23:8253-8261.

¹⁸ Passarelli K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):157-165.

¹⁹ Mateo J, Boisen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. European Urology. 2017;71:417-425

²⁰ Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities. The Oncologist. 2016;21:940-945

²¹ Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015;161(5):1215-1228

²² de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102

²³ Urofrance | Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate - Urofrance [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-d-lafu-actualisation-2018-2020-cancer-de-la-prostate/>

d'abiratéronne (ZYTIGA)²⁴ ou par enzalutamide (XTANDI)²⁵ 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 l'ADT seule.

Récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction notamment de deux accès précoces associant l'hormonothérapie de nouvelle génération par acétate d'abiratéronne à un inhibiteur du PARP (olaparib ou niraparib) :

- AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéronne) [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). 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) [accès précoce post-AMM] 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.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement de 2ème ligne après résistance à une castration du cancer de la prostate métastatique reposait 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 qui est le traitement de première ligne est maintenue tout au long de ces traitements.

Bien que le laboratoire revendique une autorisation d'accès précoce chez 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 et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées, compte tenu des données de l'étude TALAPRO-2 les comparateurs cliniquement pertinents de TALZENNA (talazoparib) sont décrits dans le tableau suivant :

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) Et ses hybrides JANSSEN-CILAG	« 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. »	15/06/2015 (réévaluation)	Important	ASMR IV
XTANDI (enzalutamide)	« Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes	04/03/2015	Important	ASMR IV

²⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de l'abiratéronne (ZYTIGA) en date du 15/06/2015.

²⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de enzalutamide (XTANDI) en date du 04/03/2015

ASTELLAS PHARMA SAS	asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »			
Inhibiteur de PARP (PARPi)				
LYNPARZA* (olaparib)	« LYNPARZA est indiqué 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 résistant à la castration métastatique (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. »	05/04/2023	Important	ASMR IV versus acétate d'abiratéron seule
ASTRAZENECA				
*En association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone				
AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéron)	« AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéron) est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), avec mutations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.»	25/10/2023	Important	ASMR IV versus acétate d'abiratéron seule
JANSSEN – CILAG				

Par ailleurs, des autorisations d'accès précoce (respectivement pré-AMM et post-AMM) associant l'hormonothérapie de nouvelle génération par acétate d'abiratéron à un inhibiteur du PARP (niraparib ou olaparib) ont été octroyées :

- AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéron) dans l'indication suivante : 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).²⁶
- LYNPARZA (olaparib), dans l'indication suivante : 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.²⁷

A noter que TALZENNA (talazoparib) a vu sa demande d'autorisation d'accès précoce refusée dans l'indication : « en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm ». ²⁸

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

²⁶ 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.

²⁷ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 30/03/2023.

²⁸ HAS. Décision n°2023.0173/DC/SEM et avis de la commission de la transparence relatifs au refus de l'autorisation d'accès précoce de TALZENNA (talazoparib) en date du 04/05/2023.

2.2 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

3.1 Données disponibles

L'examen initial de TALZENNA (talazoparib), dans l'indication du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, reposait sur les données de l'étude TALAPRO-2 (NCT03395197). Il s'agit d'une étude comportant deux parties :

- La partie 1, réalisée en ouvert et indépendante de la partie 2, qui visait à déterminer la dose appropriée de talazoparib en association à l'enzalutamide pour la partie 2.
- La partie 2, randomisée, multicentrique, en double aveugle qui visait à déterminer l'efficacité et la tolérance de l'association talazoparib + enzalutamide par rapport au placebo + enzalutamide chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. La partie 2 de cette étude était composée de deux cohortes : la cohorte 1 incluant les patients « quel que soit le statut mutationnel » ou tout venant et la cohorte 2 qui n'incluait que des patients « HRR muté ».

TALAPRO-2 est une étude de phase III randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle réalisée chez 805 patients adultes dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du talazoparib + enzalutamide par rapport au placebo + enzalutamide en termes de survie sans progression radiologique (SSPr) et de survie globale (SG).

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés par la CT (avis du 26/04/2023) sont rappelés ci-après. Les données concernaient principalement la cohorte 1 (patients « quel que soit le statut mutationnel ») de la partie 2 de l'étude.

La demande d'autorisation d'accès précoce de TALZENNA (talazoparib) repose sur trois études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration :

- Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de la cohorte 1 de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 ;
- Les résultats des patients « HRR muté » inclus dans les cohortes 1 et 2 de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 ;
- Les résultats d'une étude de phase II (TALAPRO-1), monobras, en ouvert, réalisée chez au moins 100 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration HRR muté qui avaient précédemment reçu une ou deux chimiothérapies incluant au moins une ligne de chimiothérapie à base de taxane au stade métastatique et qui ont progressé sous traitement hormonal (enzalutamide et/ou acétate d'abiratérone/prednisone). L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de talazoparib chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration « HRR muté » en termes de taux de réponse objectif confirmé. La population incluse dans l'essai ne correspondant pas au périmètre de l'indication évaluée les résultats de cette étude ne seront pas décrits.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023)

« Au total, dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (TALAPRO-2) conduite 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 (SSPr, critère de jugement principal) : 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.

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo + enzalutamide en matière de survie globale (SG, critère de jugement secondaire hiérarchisé) après un suivi médian d'environ 28,0 mois dans le groupe traité par l'association talazoparib+ enzalutamide et 27,1 mois dans le groupe contrôle : 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 ayant 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.

L'utilisation du placebo + enzalutamide comme comparateur semble acceptable au regard des recommandations européennes de l'ESMO 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 grade ≥ 3 rapportés chez 75,2 % des patients du groupe talazoparib + enzalutamide et 45,1 % des patients du groupe placebo + enzalutamide. 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 ; aucune conclusion formelle ne peut donc être retenue sur ce critère.»

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande

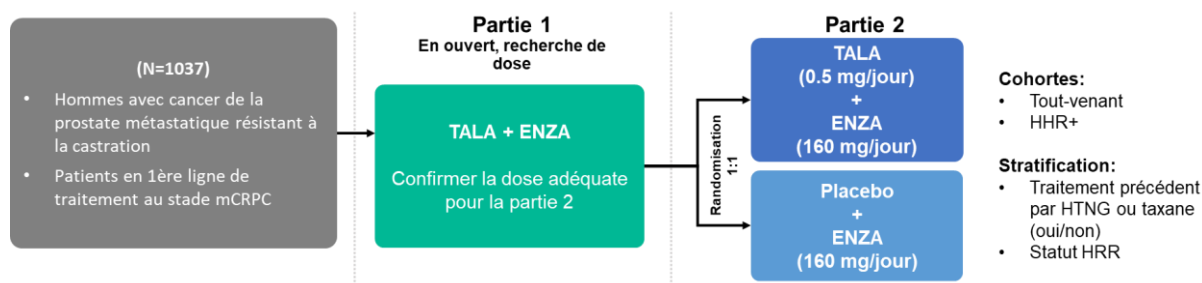
3.2.2.1 Etude TALAPRO-2

Il est à noter que les résultats de l'analyse principale de la survie sans progression radiologique et de l'analyse intermédiaire de la survie globale de la cohorte 1 (patients « quel que soit le statut mutationnel ») de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 ont été présentés dans l'avis du 26 avril 2023.

Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel : Il s'agit d'une étude de phase III, 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).

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



Traitements reçus

Dans la cohorte 1, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 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 abiratéronne 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 des gènes HRR
- Cohorte 2 : Inclusion des patients ayant des mutations des gènes HRR uniquement.

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

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

- Patients « quel que soit le statut mutationnel », sous-groupe composé de patients non sélectionnés sur la présence de mutation des gènes HRR (cohorte 1)
- Patients « HRR mutés », sous-groupe composé des patients ayant une déficience des gènes HRR (cohorte 1 et 2)

Critères de jugement

L'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole ont été réalisées dans les sous- groupes « quel que soit le statut mutationnel » 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 définie a priori. L'étude était jugée positive si au moins une des p-values était $< 0,0125$. Ainsi pour chaque sous-groupe, selon les résultats du test statistique (p-value) sur le critère d'évaluation principal :

- Si la p-value est $< 0,0125$, la significativité statistique a été déclarée et le critère de jugement secondaire a été testé selon une méthode hiérarchisée,
- Si la p-value est $\geq 0,0125$ aucune significativité statistique n'a été déclarée et le critère de jugement secondaire n'a été testé.

Le critère d'évaluation principal a été défini dans les populations d'analyse « quel que soit le statut mutationnel » 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) dans la population ITT.²⁹

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a priori avec contrôle du risque alpha dans les populations d'analyse « quel que soit le statut mutationnel » et « HRR muté » était la survie globale (SG) dans la population ITT.³⁰

Seule l'analyse de ces 2 critères a été adaptée à la multiplicité des analyses et au contrôle du risque α afin de maintenir un risque global α à 0,025 en unilatéral. Toutes les autres analyses, notamment celles planifiées a priori sur : la réponse objective (OR), 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.

Les résultats présentés dans cet avis, correspondent à l'analyse n°3 qui ont été planifiées a priori dans la sous- population HRR muté (population ITT). Il est à noter que l'analyse n°4 n'était pas initialement prévue au protocole : les résultats de cette analyse sont par conséquent exploratoires et seront résumés à titre informatif. Le résumé de ces analyses est décrit dans le tableau suivant :

²⁹ 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.

³⁰ Elle est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

Tableau 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 IA OS
		DDR-deficient	Futility for rPFS
Analysis 3	157 (70% event fraction) rPFS events in the DDR-deficient population	All-comers	No analysis
		DDR-deficient	IA rPFS IA OS
Analysis 4	327 (75% event fraction) OS events in the all-comers population	All-comers	IA for OS
Analysis 5	224 rPFS events in the DDR-deficient population	DDR-deficient	Final rPFS Final OS
	438 OS events in the all-comers population	All-comers	Final OS

Population de l'étude

Dans la cohorte 1, un total de 805 patients a été randomisés avec 402 patients dans le groupe talazoparib et 403 patients dans le groupe placebo.

399 patients avec déficience des gènes HRR ont été randomisés. Dans ce sous-groupe « HRR muté » :

- 230 patients ont été inclus dans la cohorte 2 ;
- 169 patients HRR muté provenaient de la cohorte 1.

Au total, 200 patients ont été randomisés dans le groupe talazoparib et 199 patients ont été randomisés dans le groupe placebo.

Pour rappel, les principales caractéristiques des patients de la cohorte 1 ont été décrites dans l'avis du 26 avril 2023.

Chez les patients HRR muté, les principales caractéristiques étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 70 ans (min – max : 41 – 90). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 26,94 mois (min – max : 5,49 – 216,57). Tous les patients avaient un score ECOG 0 ou 1. L'atteinte de la fonction rénale était modérée chez 10,3 % des patients. La majorité des patients avait un adénocarcinome (99,5 %). Il y avait 47,9 % des patients qui avait un stade M1 initial de l'AJCC. Il y avait 73,9 % des patients qui avait un score de Gleason ≥ 8 . Des métastases osseuses étaient présentes chez 81,5 % des patients. Il n'y avait pas de traitement par agent protecteur de l'os chez 85 % des patients.

Résultats sur le critère de jugement principal

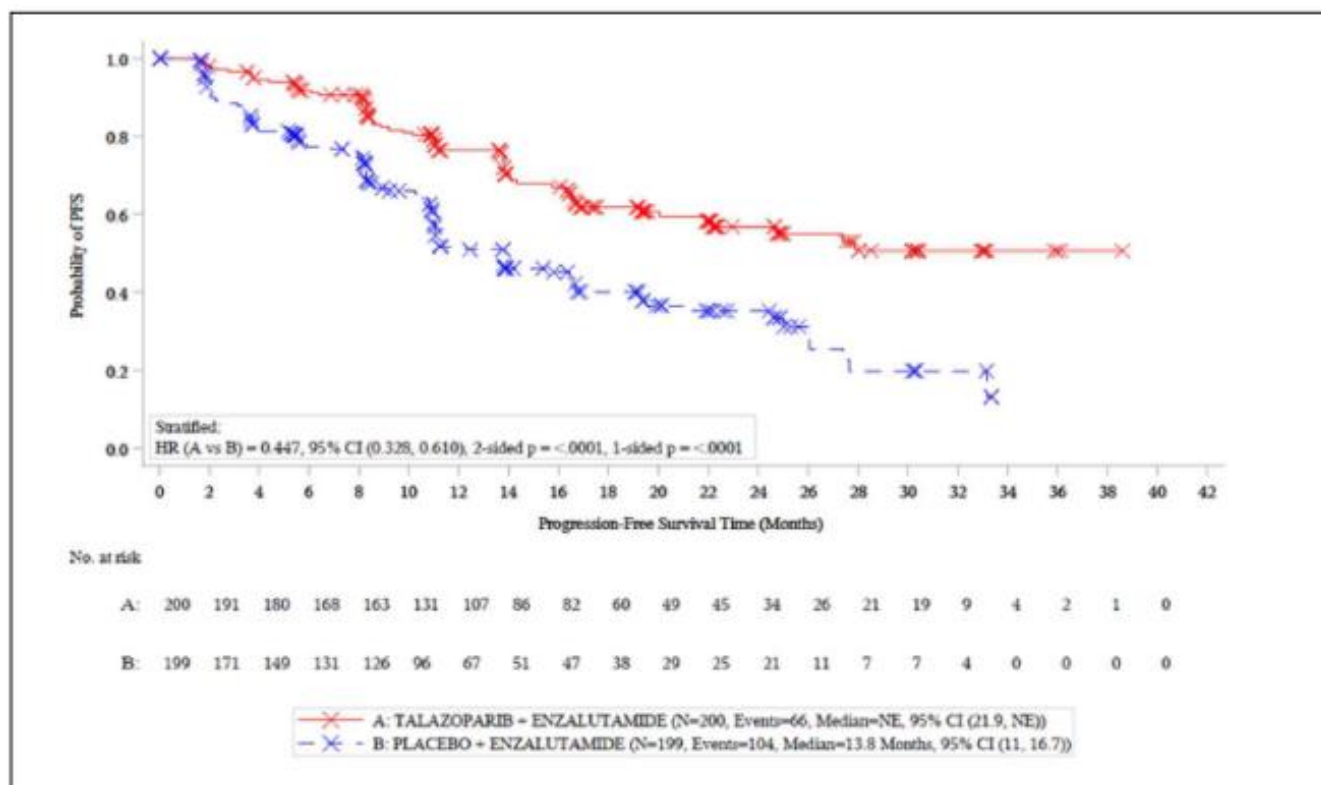
Au total, après un suivi médian de 17,5 mois dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 16,8 mois dans le groupe placebo + enzalutamide (gel de base du 3 octobre 2022) l'association talazoparib + enzalutamide :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en matière de **survie sans progression radiologique** (critère de jugement principal ; SSPr) : 66/200 (33,0 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 104/199 (52,3 %) patients dans le groupe placebo + enzalutamide, (HR=0,45 ; IC 95 % [0,33 – 0,61] ; $p < 0,0001$).

La médiane de SSPr n'a pas été atteinte (IC95% [21,9 ; NE]) dans le groupe talazoparib + enzalutamide et de 13,8 mois (IC95% [11 ; 16,7]) dans le groupe placebo + enzalutamide. La probabilité d'événements (progression ou décès) à 12 mois a été de 0,76 IC 95 % [0,69 – 0,82] dans le groupe talazoparib + enzalutamide et de 0,51 IC 95 % [0,44 – 0,59].

Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué en aveugle par un CRI - Etude TALAPRO-2 – groupe « HRR mutés » (Population ITT), analyse du 3 octobre 2022.

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



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

Au total, après un suivi médian de 22,2 mois dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 20,2 mois dans le groupe placebo + enzalutamide (gel de base du 28 mars 2023), l'association talazoparib + enzalutamide :

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ enzalutamide en matière de **survie globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 43/200 (21,5 %) patients sont décédés dans le groupe talazoparib+ enzalutamide versus 53/199 (26,6 %) patients dans le groupe placebo+ enzalutamide, HR=0,69 ; IC 95% [0,46 - 1,03], NS.

Il est à noter que les résultats de la quatrième analyse (deuxième analyse intermédiaire du 28 mars 2023) sur la survie globale (SG) évaluée par l'investigateur était similaires aux résultats de la troisième analyse (première analyse intermédiaire du 3 octobre 2022). Les résultats ont suggéré un HR_{HRRm} 0,84; IC 95% : [0,67 ; 1,04], **analyse exploratoire**.

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*)³¹, EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)³², EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)³³, EORTC QLQ-PR25 (*EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25*)³⁴. 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

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023)

Les données présentées étaient 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. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci- après :

Tableau 2 : EI rapportés - analyse du 16 août 2022 - étude TALAPRO-2 :

Événements indésirables	Groupe talazoparib + enzalutamide (N=398)	Groupe Placebo + enzalutamide (N=401)
	N, %	N, %
Au moins un EI	203 (96,2)	379 (94,5)
EI de grade ≥ 3	299 (75,2)	180 (45,1)
EI graves	157 (39,4)	107 (26,7)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	37 (9,3)	41 (10,2)
Décès	14 (3,5)	20 (5,0)

³¹ Le questionnaire BPI-SF évalue les différentes composantes de la douleur.

³² 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).

³³ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

³⁴ 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

Concernant les EI d'intérêt particulier 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 patient 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'événements thrombo-emboliques veineux (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 conduites 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

3.4.1 ZhenHeng Wei et al. (2021)

L'objectif de cette méta-analyse a été de comparer l'efficacité et la tolérance de l'abiratéron et de l'enzalutamide chez les patients mCRPC.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents à partir des bases de données PubMed, Cochrane et EMBASE. Ont été sélectionnés, les articles publiés avant le 31 décembre 2020.

11 articles ont été initialement sélectionnés et 4 études de phase III, en double aveugle, randomisées, contrôlées ont été retenues pour réaliser la méta-analyse.

Les critères de jugement étaient : le temps de progression de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) (TTPP), l'OS et la rPFS.

La méthodologie de cette étude présente de nombreuses limites notamment :

- un biais de publication non évalué et des critères d'inclusion non précisés en termes de population éligible aux traitements étudiés
- un nombre d'essais réduit, limitant la validité interne de l'étude
- une hétérogénéité : l'absence d'analyse qualitative des études incluses ne permet pas d'identifier d'éventuelles sources d'hétérogénéité ; les mesures effectuées ne semblent pas avoir détecté d'hétérogénéité d'effet de l'abiratéron et de l'enzalutamide sur la survie, mais de façon évidente sur les critères secondaires (remettant en cause les tailles d'effet estimées)
- une absence de précision sur les méthodes utilisées pour la comparaison indirecte des deux traitements

3.4.2 Scott T. Tagawa (2020)

L'objectif de cette étude était d'évaluer en vie réelle, la survie globale (SG) des patients atteints de cancer de la prostate mCRPC, naïf de chimiothérapie et traités par enzalutamide ou acétate d'abiratéron.

Une analyse rétrospective a été réalisée à partir de la base de données des vétérans américains (Veterans Health Administration : VHA), afin d'inclure 3 174 patients (1 229 patients étaient traités par de l'enzalutamide et 1 945 patients traités par de l'abiratéron).

Les résultats de cette étude ne seront pas retenus du fait de nombreux biais notamment : d'importantes limites méthodologiques, de l'analyse d'une base de données médico-administrative et du caractère rétrospectif de l'analyse ainsi que la sélection des patients retenus pour l'analyse.

3.4.3 Raphael B. Moreira et al. (2017)

L'objectif de cette méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (RCT) était de caractériser le risque d'événements indésirables associés à l'acétate d'abiratéron et à l'enzalutamide.

Une revue bibliographique a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents à partir des bases de données Medline, des résumés présentés lors de l'ASCO et de RCT de phase III.

4 articles ont été sélectionnés et inclus. Bien qu'il s'agisse d'une métaanalyse de bonne qualité, des limites majeures remettent en cause son interprétation du fait notamment :

- d'un nombre d'essais réduit, limitant la validité interne de l'étude ;

- une hétérogénéité des populations incluses en termes d'âge et surtout d'exposition antérieure à une chimiothérapie possiblement cardio-toxique, illustrée notamment par l'hétérogénéité statistique de l'effet de l'enzalutamide sur la fatigue (tout grade) et les événements cardiaques (tout grade ou grade ≥ 3), imparfaitement prise en compte par un modèle à effets aléatoires. remettant en cause ces résultats (une méta-analyse à effets aléatoires n'étant appropriée que lorsqu'aucune covariable n'est susceptible d'expliquer l'hétérogénéité observée) ;
- une absence de comparaison indirecte entre les effets estimés de l'enzalutamide et l'abiratéron, ne permettant aucune conclusion entre les effets comparés de ces deux molécules.

3.4.4 Roberto Iacovelli et al. (2018)

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'incidence et le risque relatif (RR) des toxicités cardiovasculaires survenues chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents à partir des bases de données MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, des abstracts de l'ASCO. 7 articles publiés entre 2013 et juin 2017 ont été sélectionnés.

Un total de 8 660 patients a été inclus dans la méta-analyse, issus des 7 articles sélectionnés.

Cette méta analyse présente différentes limites à son interprétation :

- une absence d'éléments rapportant clairement l'absence de biais de publication et de qualité des études incluses ;
- l'inclusion d'essais évaluant un traitement expérimental regroupant l'ensemble des « nouveaux traitements hormonaux » (comme l'abiratéron et l'enzalutamide) sans distinction versus des comparateurs possiblement différents (6 placebos et 1 traitement actif) ;
- l'inclusion de populations hétérogènes également en termes de résistance à la castration et d'exposition antérieure à une chimiothérapie cardiotoxique, ayant pu entraîner un biais de confusion dans l'estimation de l'effet de la cardiotoxicité de ces traitements ; les hétérogénéités se retrouvent dans les effets comparés des essais sur les critères de jugement (avec des I² variant de 49% à 67%) avec utilisation de modèles à effets aléatoires (montrant des variances variant de 0.03 à 0.17, traduisant une hétérogénéité résiduelle non négligeable).

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

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours, notamment dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de taxane et ayant progressé avec au moins un nouvel agent hormonal (enzalutamide et/ou acétate d'abiratéron/prednisone).

4. Discussion

Au total, dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (TALAPRO-2) réalisée 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 placebo + enzalutamide en matière de survie sans progression radiologique (SSPr), critère de jugement principal avec 151/402 (37,6 %) événements dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 191/403 (47,4 %) dans le groupe placebo + enzalutamide, un $HR=0,63$; 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 et a été de 21,9 mois (IC95% [16,6 ; 25,1]) dans le groupe placebo + enzalutamide.
- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ enzalutamide en matière de survie globale (SG), critère de jugement secondaire hiérarchisé avec 123/402 (30,6 %) patients décédés dans le groupe talazoparib+ enzalutamide versus 129/403 (32,0 %) décès dans le groupe placebo+ enzalutamide, $HR=0,89$; IC 95% [0,69 - 1,14], NS.

Dans la sous- population « HRR muté » comprenant 399 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec des altérations des gènes HRR. L'étude TALAPRO-2 a conclu à :

- une démonstration de supériorité par rapport à l'association placebo + enzalutamide en matière de survie sans progression radiologique (SSPr) critère de jugement principal avec 66/200 (33,0 %) événements dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 104/199 (52,3 %) dans le groupe placebo + enzalutamide, $HR=0,45$; IC 95 % [0,33 – 0,61] ; $p < 0,0001$. La médiane de SSPr n'a pas été atteinte (IC95% [21,9 ; NE]) dans le groupe talazoparib + enzalutamide et a été de 13,8 mois (IC95% [11 ; 16,7]) dans le groupe placebo + enzalutamide.
- une non- démonstration de supériorité par rapport à l'association placebo+ enzalutamide en matière de survie globale (SG), critère de jugement secondaire hiérarchisé avec 43/200 (21,5 %) décès dans le groupe talazoparib+ enzalutamide versus 53/199 (26,6 %) décès 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.

L'utilisation du placebo + enzalutamide comme comparateur semble acceptable au regard des recommandations européennes de l'ESMO³⁵ 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

³⁵ Cancer de la prostate: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, volume 31, 25 juin 2020

(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 pour les EI de grade ≥ 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 ; aucune conclusion formelle ne peut être donc retenue sur ce critère.

A noter qu'on ne dispose pas de données spécifiques chez les patients relevant de la nouvelle demande d'accès précoce à savoir les patients ne relevant d'aucune alternative disponible.

En effet, l'étude TALAPRO-2 avait exclu les patients avec atteinte cardiovasculaire ce qui ne permet pas de retenir une place à ce traitement dans ce contexte. De plus, les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de distinguer les deux associations (olaparib + acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone versus talazoparib + enzalutamide) tant sur l'efficacité que sur la tolérance.

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 santé 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 atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées» :**

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié, notamment LYNPARZA (olaparib), dans le cadre de son association à l'acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone, dans la mesure où ce traitement possède une AMM dans une indication plus large que celle revendiquée pour TALZENNA (talazoparib) et est disponible en accès précoce. Par ailleurs, la Commission souligne que :

- l'étude TALAPRO-2 de TALZENNA avait exclu les patients avec atteinte cardiovasculaire ce qui ne permet pas de retenir une place à ce traitement dans ce contexte ;
- les données de comparaisons indirectes fournies ne permettent pas de distinguer les deux associations (olaparib + acétate d'abiratéron et prednisone/ prednisolone versus

talazoparib + enzalutamide) tant sur l'efficacité que sur la tolérance du fait des limites méthodologiques majeures relevées.

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, avec :

- dans la population « quel que soit le statut mutationnel » : une 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], $p<0,0001$).
- dans la sous-population « HRR muté » : une médiane de SSPr non atteinte dans le groupe talazoparib/enzalutamide versus 13,8 mois dans le groupe enzalutamide seul (HR=0,45 ; IC95% [0,33 ; 0,61], $p<0,0001$).

Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

6. 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 atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées. »

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.