

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

talazoparib

TALZENNA 0,1 et 0,25 mg,

gélules

Extension d'indication et primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Cancer de la prostate
- Adulte
- Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « TALZENNA (talazoparib) 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'indication susmentionnée, talazoparib (TALZENNA) est une option indiquée 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.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique mineur par rapport à l'enzalutamide.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'enzalutamide en termes de survie sans progression radiologique (SSPr), critère de jugement principal dans l'étude de phase III TALAPRO-2; avec 151/402 (37,6 %) événements dans le groupe talazoparib + enzalutamide versus 191/403 (47,4 %) dans le groupe placebo + enzalutamide et un HR=0,63 ; IC 95 % [0,51 - 0,78] ; p < 0,0001. <p>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.</p> <p>et ce malgré :</p>


- l'absence d'une démonstration de supériorité sur la survie globale dans l'étude de phase III TALAPRO-2 de l'association talazoparib + enzalutamide par rapport au placebo + enzalutamide,
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 75,2 % des patients du groupe talazoparib + enzalutamide et 45,1 % des patients du groupe placebo + enzalutamide,
- le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement au long cours,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

la Commission considère que TALZENNA (talazoparib) en association à l'enzalutamide apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'enzalutamide dans 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.

Population cible	La population cible est estimée à 4 434 patients.
Demande de données et recommandations particulières	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours TALAPRO-2 dans le cadre de la PAES demandée par l'EMA. Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 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 et du 22 novembre 2023)	11
3.2.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023 et du 22 novembre 2023)	12
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril et du 22 novembre 2023)	18
3.4 Données d'utilisation	20
3.4.1 Comparaison indirecte « ajustée par appariement » (matching adjusted indirecte comparison, MAIC) (2023)	20
3.4.2 Métaanalyse en réseau (2023)	21
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

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 – Mars 2024

1. Contexte

Résumé des motifs d'évaluation	Extension d'indication et inscription d'un nouveau dosage
Précisions	<p>La Commission de la Transparence a évalué TALZENNA (talazoparib) dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « 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 (Décision du 26/04/2023). – « 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. » Soit 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. 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 (Décision du 30/11/2023). <p>Le laboratoire sollicite une demande d'extension d'indication et d'inscription d'un nouveau dosage dans un périmètre superposable à l'AMM obtenue le 5/01/2024 et à la première demande d'autorisation d'accès -précoce pré-AMM (décision de refus du 26/04/2023).</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : «TALZENNA (talazoparib) 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 »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>talazoparib (L01XK04)</p> <p>TALZENNA 0,25 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 301 821 9 2) <p>TALZENNA 0,1 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 302 833 3 2)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure d'octroi) : 20 juin 2019</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 5 janvier 2024</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I

	<p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
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) polymérasés (PARP).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>TALZENNA (talazoparib) n'est pas pris en charge dans l'indication faisant l'objet de la présente demande (des demandes sont en cours)</p> <p>Aux Etats-Unis, TALZENNA possède une AMM dans l'indication : "In combination with enzalutamide for the treatment of adult patients with HRR gene-mutated metastatic castration resistant prostate cancer (CPRCm) » soit un périmètre d'indication plus large que celui faisant l'objet de la présente évaluation.</p>
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	<p>La Commission de la Transparence a évalué TALZENNA (talazoparib) dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « 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 (Décision du 26/04/2023). – « 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. » Soit 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. 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 (Décision du 22/11/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 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 progressions 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 contre 12,9 ans chez des patients sans altération de ces gènes.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,

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 Urolog*. 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 PREVAIL 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.

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

Épidémiologie

Selon Santé Publique France, en 2018, le cancer de la prostate se situait au 1^{er} rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme 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, représentant 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 prévalence des altérations des gènes BRCA1/2 peut être estimée à environ 15% dans la population des patients atteints d'un cancer de la prostate.

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

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>

¹⁶ Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

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 Passarello 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, Boysen 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/>

- Aujourd'hui, le traitement de première ligne est basé 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) soit au docétaxel ;
- **le traitement de l'adénocarcinome de la prostate, au stade métastatique, résistant à la castration est basé sur la suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH (ADT) ou une castration chirurgicale en association avec les HTNG par acétate d'abiratérone (ZYTIGA),²⁴ ou par l'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 options thérapeutiques associant l'hormonothérapie de nouvelle génération par acétate d'abiratérone à un inhibiteur du PARP (olaparib ou niraparib) :

- AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratérone) [extension d'indication et 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) [extension d'indication et accès précoce post-AMM] en association à l'abiratérone 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'abiratérone (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.

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'abiratérone) 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

²⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de l'abiratérone (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

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
--	--	------------	-----------	---------

Inhibiteur de PARP (PARPi)

LYNPARZA (olaparib) ASTRAZENECA	« LYNPARZA est indiqué en association à l'abiratérone 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 acé- tate d'abira- térone seule
AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratérone) JANSSEN-CILAG	« AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratérone) 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 acé- tate d'abira- térone seule

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

- AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratérone) 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'abiratérone 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 deux demandes d'autorisation d'accès précoce refusées dans les indications :

- « 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
- « 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 ». ²⁹

²⁶ HAS. Avis de la commission et décision du Collège relatifs 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 et décision du Collège relatifs de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 30/03/2023.

²⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision du Collège relatifs au refus de l'autorisation d'accès précoce de TALZENNA (talazoparib) en date du 04/05/2023.

²⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision du Collège relatifs au refus de l'autorisation d'accès précoce de TALZENNA (talazoparib) en date du 30/11/2023.

De plus, aucune comparaison directe entre l'association olaparib + acétate d'abiratérone, niraparib/acétate d'abiratérone associés à la prednisone ou la prednisolone et l'association talazoparib + enzalutamide ne peut être attendue du fait d'un développement concomitant.

➔ 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

3.1 Données disponibles

La demande d'extension d'indication et d'inscription d'un nouveau dosage de TALZENNA (talazoparib), dans l'indication du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, repose sur :

- 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 objective confirmée. La population incluse dans l'essai ne correspondant pas au périmètre de l'indication évaluée, les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans le présent avis.
- les résultats d'une étude pivot de phase III, (étude TALAPRO-2; n° NCT03395197) réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il s'agit d'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 à l'enzalutamide + placebo en termes de survie sans progression radiologique (SSPr) et de survie globale (SG).
- les données d'une comparaison indirecte de type MAIC dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance du talazoparib à celles de l'olaparib, au niraparib/acétate d'abiratérone et docétaxel chez les patients atteints de CPRCm dont les résultats seront décrits au chapitre 3.4.
- les données d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance de talazoparib par rapport à 14 alternatives thérapeutiques au chapitre 3.4.

Les principaux résultats de l'étude TALAPRO-2 déjà examinés dans les avis de la CT du 26/04/2023 et du 22/11/2023 sont rappelés ci-après :

Les résultats concernent la cohorte 1 (patients « tout venant ») de la partie 2 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 à 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 « tout venant » et la cohorte 2 qui n'incluait que des patients « HRR muté ».

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023 et du 22 novembre 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 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. 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 (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 (l'analyse exploratoire effectuée sur ce critère n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes).

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, 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 donc 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. »

3.2.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 26 avril 2023 et du 22 novembre 2023)

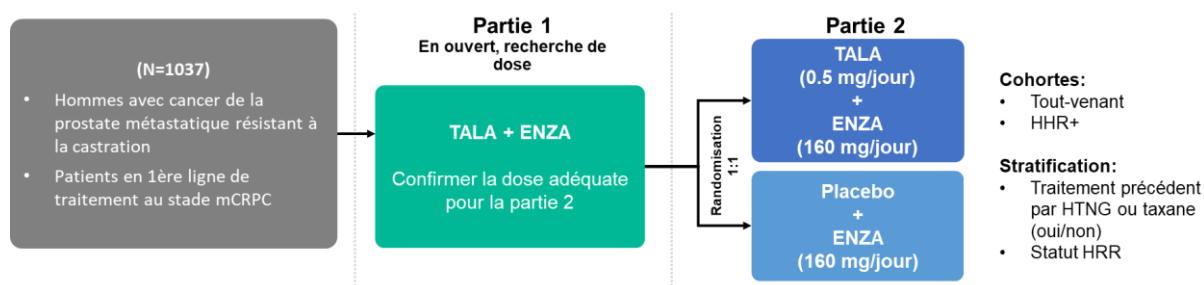
3.2.2.1 Etude TALAPRO-2

Pour rappel, 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 « tout venant ») de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 ont été présentés dans les avis du 26 avril 2023 et du 22 novembre 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 en matière de survie sans progression radiologique (SSPr) et de survie globale (SG).

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



Traitements reçus

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 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 de patients HRR muté 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 populations d'analyse :

- Population « tout venant », composé des patients indépendamment de leur statut mutationnel HRR (cohorte 1)
- Sous-population « HRR muté », composé des patients ayant une déficience des gènes HRR issues en partie de la cohorte 1 et de la totalité des patients de la cohorte 2).

Critères de jugement

L'ensemble des analyses pré-spécifiées au protocole ont été réalisées dans la population « tout venant » et la sous-population « HRR muté » 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 population, selon les résultats du test statistique (p value) sur le critère d'évaluation principal :

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

Le critère de jugement principal a été défini dans les populations « tout venant » et « HRR muté » : **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) et analysée en ITT.³⁰

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a priori avec contrôle du risque alpha dans les populations d'analyse « tout venant » et « HRR muté » était **la survie globale (SG)** analysée en ITT.³¹

La multiplicité des analyses de ces 2 critères sur les 2 populations a été prise en compte en contrôlant le risque alpha par un partage et une procédure de Gate-Keeping 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) 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 donc exploratoires.

Les résultats présentés dans cet avis, sont les analyses 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

³⁰ 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.

³¹ Elle est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

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 :

Tableau 2. 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 randomisé dont 402 patients dans le groupe talazoparib et 403 patients dans le groupe placebo.

Les patients étaient des hommes d'âge médian 71 ans (min- max [36-91]), avec 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 homologe (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

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

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

Un total de 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 \geq 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

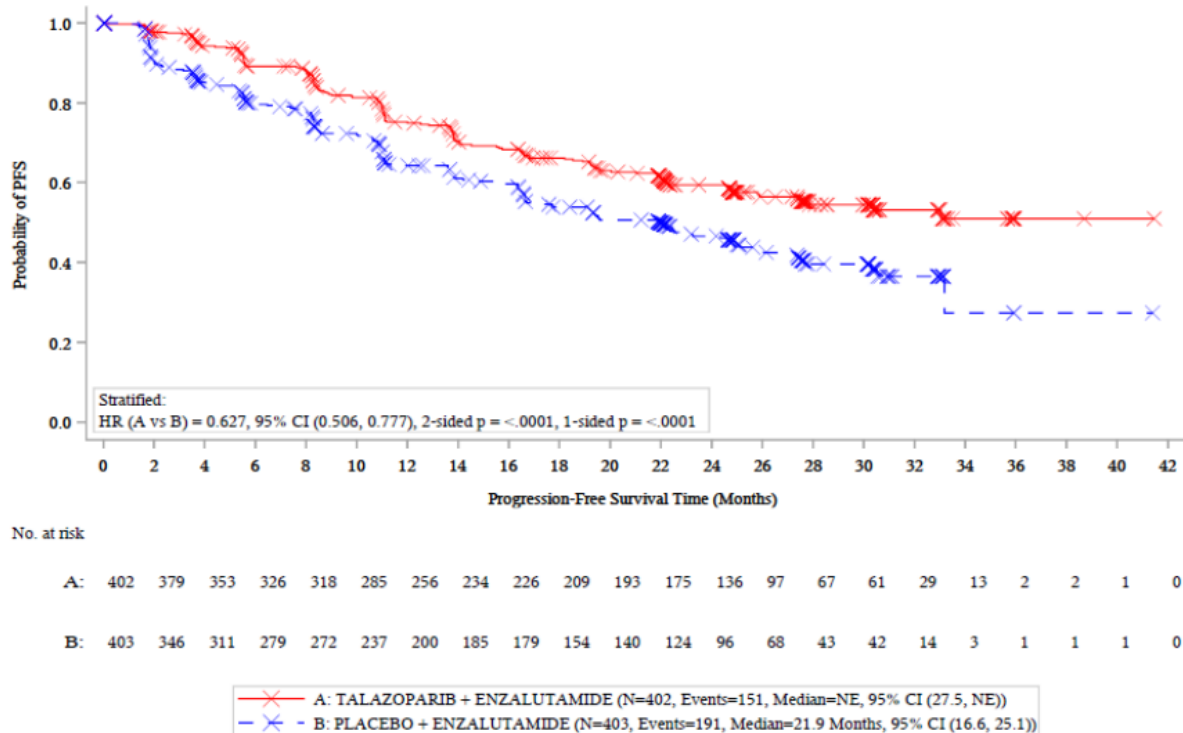
Dans le groupe « tout venant » (c'est-à-dire, non sélectionné pour le statut HRR), selon l'analyse finale du 16 août 2022, l'association talazoparib+ enzalutamide :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide 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 1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué en aveugle par un CRI - Etude TALAPRO-2 – population « tout venant » (Population ITT), analyse du 16 août 2022.



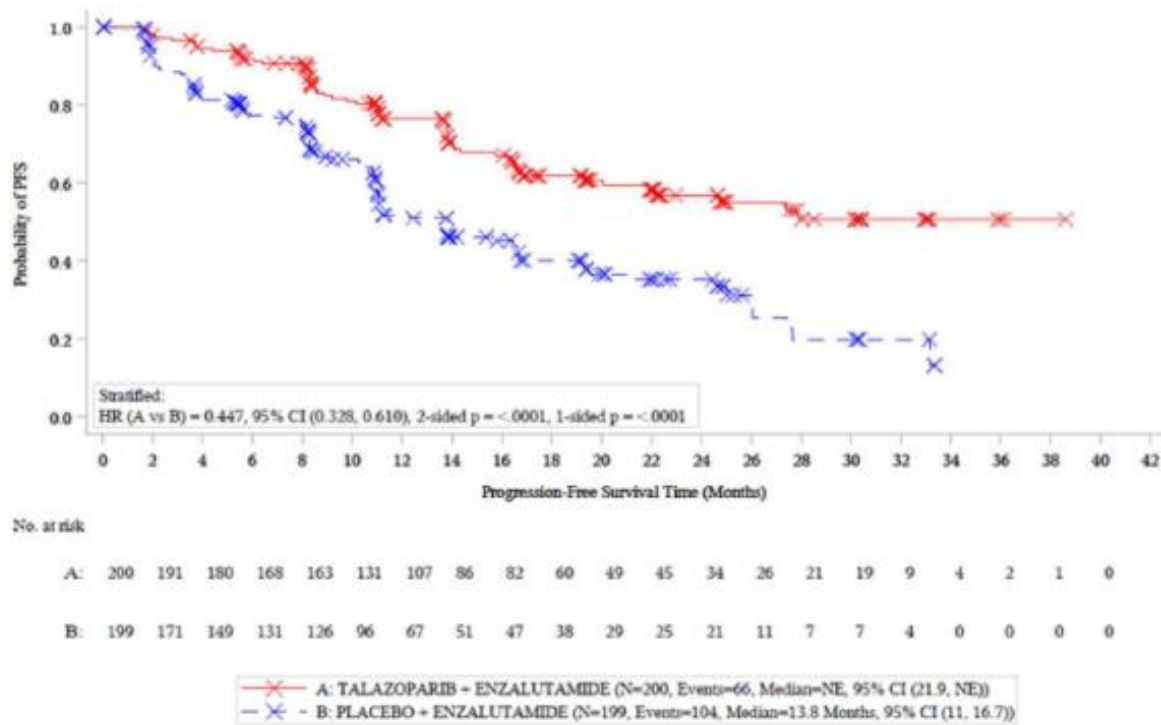
ITT = Intention de traiter ; SSPr = survie sans progression radiologique.

Dans le sous-groupe « HRR muté » 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 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 104/403 (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].

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



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

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

Au total, dans la population « tout venant », après un suivi médian de 24,9 mois dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 24,6 mois dans le groupe placebo + enzalutamide (Gel de base du 3 octobre 2022), 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) 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**.

La médiane de SG a été de 36,4 mois (IC à 95 % : 33,5, NE) pour le groupe talazoparib + enzalutamide, et n'a pas été atteinte NE (IC à 95 % : 33,7, NE) dans le groupe placebo + enzalutamide.

Dans la sous-population « HRR muté » 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 3 octobre 2022), 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 qu'une analyse intermédiaire supplémentaire a été réalisée dans la population « tout venant ». Les résultats de la 4^{ème} analyse (deuxième analyse intermédiaire du 28 mars 2023) sur la survie globale (SG) évaluée par l'investigateur était similaires avec les 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*)³², EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)³³, EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)³⁴, EORTC QLQ-PR25 (*EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate 25*)³⁵. 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 et du 22 novembre 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 3 : EI rapportés - analyse du 16 août 2022 - étude TALAPRO-2 :

Événements indésirables	Groupe talazoparib + enzalutamide (N=398) N, %	Groupe Placebo + enzalutamide (N=401) N, %
Au moins un EI	392 (98,5)	379 (94,5)
EI de grade ≥ 3	299 (75,2)	181 (45,1)
EI graves	157 (39,4)	107 (26,7)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement par talazoparib/placebo et enzalutamide	37 (9,3)	41 (10,2)
EI ayant conduit à une réduction de dose du traitement par talazoparib/placebo et enzalutamide	22 (5,5)	8 (2,0)
Décès	15 (3,8)	20 (5,0)

– 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

³² Le questionnaire BPI-SF évalue les différentes composantes de la douleur.

³³ 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).

³⁴ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

³⁵ 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

plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$ 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%).

– EI de grade ≥ 3

Des EI de grade 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 grade 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 (14 décès) et 5,0% des patients du groupe placebo + enzalutamide (20 décès). Parmi ces décès :

- Progression de la maladie : 4 (1%) patients du groupe talazoparib + enzalutamide et 7 (1,7%) patients du groupe contrôle ;
- Toxicité du traitement à l'étude : aucun patient du groupe talazoparib + enzalutamide et 1 (0,2%) patients du groupe contrôle ;
- EI non relié au traitement : 7 (1,7%) patients du groupe talazoparib + enzalutamide et 7 (1,7%) patients du groupe contrôle ;
- Autre/inconnu : 3 (0,7%) patients du groupe talazoparib + enzalutamide et 5 (1,2%) patients du groupe contrôle ;
- Inconnu.

– EI d'intérêt particulier

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 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 PSUR

Les données de tolérance du dernier PSUR (n°6), couvrent la période comprise du 16 octobre 2022 au 15 octobre 2023.

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	<ul style="list-style-type: none">– 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 Comparaison indirecte « ajustée par appariement » (matching adjusted indirect comparison, MAIC) (2023)

L'objectif de cette comparaison indirecte non ancrée a été de comparer l'efficacité et la tolérance du talazoparib vs olaparib, niraparib/acétate d'abiratéron et docétaxel chez les patients mCRPC. Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents (septembre 2021, actualisée octobre 2022) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en 1ère ligne. Au total, 48 essais ont été sélectionnés, dont 38 avec résultats

publiés. Parmi ces essais, 4 RCT (3 en double aveugle) retenus sur 2 inhibiteurs PARP (olaparib et niraparib), 1 hormonothérapie (acétate d'abiratéronne seule) et 1 taxane (docétaxel) :

- olaparib (Lynparza) plus acétate d'abiratéronne : PROpel (NCT03732820)³⁶, vs placebo + acétate d'abiratéronne, sans restriction sur échelle douleur à l'inclusion (26% symptomatiques),
- niraparib plus acétate d'abiratéronne : MAGNITUDE (NCT03748641)³⁷, vs placebo + acétate d'abiratéronne, conduit chez 423 malades HRR mutés, pouvant avoir reçu (dans 25% des cas) auparavant acétate d'abiratéronne + prednisone,
- acétate d'abiratéronne + prednisone: COU-AA-302 (NCT00887198)³⁸, vs placebo + prednisone,
- docétaxel : TAX 32739, conduit en ouvert.

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

12 facteurs ont été retenus et ordonnés comme pronostiques et considérés comme des critères d'ajustement.

Les résultats de cette étude ne seront pas retenus du fait de nombreux biais notamment du fait :

- que les populations différaient, les comparateurs ayant été mesurés sur des populations avec ECOG-PS plus élevés, sur des malades parfois déjà traités (notamment, versus niraparib), sans que ces facteurs aient été pris en compte dans l'analyse, et ayant pu défavoriser les groupes comparateurs,
- de l'établissement d'une liste unique de 12 facteurs pronostiques (également possibles modificateurs d'effet) dans la maladie considérée, supposant que la liste soit exhaustive et commune à tous les critères de jugement (à vérifier avec l'expert),
- que le facteur considéré comme le plus important par la revue de la littérature et les experts en termes de valeur pronostique dans cette pathologie n'ait pu être pris en compte dans ces MAICs, du fait de son indisponibilité (notamment dans l'essai TALAPRO-2), de même que 2 à 7 critères supplémentaires (soit 4 à 9 facteurs seulement pris en compte sur les 12 listés). De ce fait, cela invalidait la faisabilité (et donc l'interprétation) des résultats des MAICs réalisées, ne pouvant s'assurer de la prise en compte de tous les facteurs de confusion, à l'origine de différences résiduelles potentielles entre les groupes comparés.
- que la mesure des critères de jugement (hors délai de survie) ait pu différer entre essais.

3.4.2 Métaanalyse en réseau (2023)

L'objectif de cette méta-analyse a été de comparer l'efficacité et la tolérance du talazoparib par rapport à 14 alternatives thérapeutiques (dont l'olaparib).

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des essais pertinents (réalisée en septembre 2021, elle a été actualisée à 2 reprises en février puis octobre 2022)

³⁶ Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore ND et al. (2023) Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). In: American Society of Clinical Oncology.

³⁷ Efstathiou E, Smith MR, Sandhu S, Attard G, Saad M et al. (2023) Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Second interim analysis (IA2) of MAGNITUDE. In: American Society of Clinical Oncology

³⁸ Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G et al. (2023) Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*

³⁹ De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 351 (15): 1502-1512

dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en 1ère ligne. Au total, 48 essais ont été sélectionnés, dont 38 avec résultats publiés.

Les critères de jugement étaient : le temps de progression de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) (TTPP), l'OS, l'ORR, la rPFS (la progression radiologique pouvant différer entre essais), le changement de traitement l'apparition d'EI et d'EIG.

L'analyse a utilisé des modèles à effets fixes et mixtes⁴⁰ avec sélection par critère DIC ou Déviance de l'Information.⁴¹

Les résultats de cette étude ne seront pas retenus du fait de nombreux biais notamment car :

- aucune hypothèse sous-jacente à la métaanalyse en réseau (transitivité, cohérence) n'est évaluée ni discutée,
- des populations homogènes et interchangeables entre les essais sont supposées, ce que contredisaient les MAICs précédemment décrites (et ce malgré l'exclusion de l'essai MAGNITUDE),
- des schémas homogènes et notamment des mesures homogènes des critères de jugement sont supposées (bien que l'absence d'aveugle dans une partie non négligeable des essais inclus mette en défaut ces hypothèses),
- les analyses ont été construites sur un échantillon non exhaustif, possiblement sélectionné, des 48 essais, du fait de données parfois non publiées ou manquantes dans les publications,
- les réseaux analysés sont épars, avec le plus souvent un essai par comparaison, et le talazoparib est situé à une extrémité du réseau, conduisant à une grande incertitude et un risque de biais dans l'estimation des effets relatifs à des comparateurs éloignés dans le réseau.

Par ailleurs, même en supposant ces hypothèses vérifiées, aucun bénéfice en survie du talazoparib n'est mis en évidence.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

TALZENNA (talazoparib) est susceptible de simplifier le parcours de soins des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration du fait de l'absence d'un test préalable à l'instauration du traitement (BRCA 1/2).

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 hormonosensible, le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de taxane et ayant progressé avec au moins un nouvel agent hormonal (Enzalutamide et/ou acétate d'abiratérone/prednisone).

⁴⁰ Les paramètres fixes sont considérés comme constants et spécifiques et les paramètres mixtes comme combinant des effets fixes et des effets aléatoires)

⁴¹ La sélection par DIC permet de comparer différents modèles et de choisir celui qui offre le meilleur compromis entre ajustement et complexité. Un DIC plus bas indique un meilleur ajustement du modèle.

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, traités par une suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH (ADT) ou ayant subi une castration chirurgicale, TALZENNA (talazoparib) en association avec l'enzalutamide :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'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. La médiane de SG a été de 36,4 mois (IC à 95 % : 33,5, NE) pour le groupe talazoparib + enzalutamide, et n'a pas été atteinte NE (IC à 95 % : 33,7, NE) dans le groupe placebo + enzalutamide.

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'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 104/403 (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 %) patients décédés 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.

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, 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 donc 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 ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Par ailleurs, une simplification présumée du parcours de soins par TALZENNA (talazoparib) est attendue du fait de l'absence d'un test préalable à l'instauration du traitement (BRCA 1/2).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La commission considère que TALZENNA (talazoparib) est une option de traitement indiqué en association à 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. Chez les patients atteints d'un CPRCm, niraparib + abiratérone et olaparib + abiratérone en association à la prednisone ou la prednisolone est également une option de traitement pour les patients éligibles. En l'absence de données comparatives entre ces médicaments la place de l'association TALZENNA (talazoparib) + enzalutamide ne peut être précisée notamment dans la sous-population de patients ayant une mutation BRCA1/2.

Par ailleurs, des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM) ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARP), y compris le talazoparib. Dans l'ensemble, des cas de SMD/LAM ont été rapportés chez < 1 % des patients atteints de tumeurs solides traités par talazoparib dans les études cliniques (voir rubrique 4.8).

Compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique, la Commission rappelle qu'une exploration attentive notamment de toute cytopénie inexplicables survenant lors d'un traitement par olaparib en monothérapie ou en association est préconisée par des examens hématologiques appropriés tels qu'un myélogramme et une analyse cytogénétique de la moelle afin de ne pas méconnaître un éventuel diagnostic de SMD ou de LAM (cf. 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi du RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Gravité de la maladie : le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) est une affection grave qui engage le pronostic vital.

- La spécialité TALZENNA (talazoparib) est un médicament à visée curative et symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du TALZENNA (talazoparib) est important.
- Existence d'alternative : il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- La spécialité TALZENNA (talazoparib) est une option de traitement indiqué en association à 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. Chez les patients atteints d'un CPRCm, niraparib + abiratérone et olaparib + abiratérone en association à la prednisone ou la prednisolone est également une option de traitement pour les patients éligibles. En l'absence de données comparatives entre ces médicaments la place de l'association TALZENNA (talazoparib) + enzalutamide ne peut être précisée notamment dans la sous-population de patients ayant une mutation BRCA1/2.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire établi sur la morbidité malgré une efficacité établie de TALZENNA (talazoparib) seulement en comparaison au placebo ;
 - l'absence d'impact supplémentaire établi sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - Par ailleurs, une simplification présumée du parcours de soins par TALZENNA (talazoparib) est attendue du fait de l'absence d'un test préalable à l'instauration du traitement (BRCA 1/2) ;

TALZENNA (talazoparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par TALZENNA (talazoparib) est important pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'enzalutamide en matière de survie sans progression radiologique (SSPr), critère de jugement principal dans l'étude de phase III TALA-PRO-2; 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.

et ce malgré :

- l'absence de la démonstration d'une supériorité sur la survie globale dans l'étude de phase III TALAPRO-2 de l'association talazoparib + enzalutamide par rapport au placebo + enzalutamide,
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades > 3 rapportés chez 75,2 % des patients du groupe talazoparib+ enzalutamide et 45,1 % des patients du groupe placebo + enzalutamide,
- le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement à un stade avancé de la maladie,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

la Commission considère que TALZENNA (talazoparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'enzalutamide dans 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.

5.5 Population cible

La population cible de TALZENNA (talazoparib) dans cette nouvelle indication correspond aux patients adultes atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Selon les données de Santé Publique France, l'incidence du cancer de la prostate était estimée à 59 885 nouveaux cas en 2018⁴². Les données de prévalence ne sont pas disponibles.

Selon une étude réalisée pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)⁴³ sur un échantillon de 2181 personnes ayant un cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 85% pour les stades localisés soit 50 902 patients (T1 ou T2),
- 3% pour les stades localement avancés soit 1 797 patients,
- 10% pour les stades métastatiques d'emblée soit 5 989 patients. Parmi les cancers de la prostate diagnostiqués à un stade localisé, environ 20% (10 180) des patients vont évoluer vers le stade métastatique.

Parmi les cancers de la prostate diagnostiqués à un stade localement avancé, environ 40% (719) des patients vont évoluer vers le stade métastatique.^{44,45} Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique peut être ainsi estimé à 16 888 patients.

⁴² Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

⁴³ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009. 2009; Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

⁴⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 05/05/2021

⁴⁵ Reconnaître le cancer de la prostate Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/symptomesdiagnostic>

Parmi ces patients, 96% (16 212) recevront un traitement par suppression androgénique et 48% (7 782) de ces patients développeront un CPRCm.⁴⁶

Parmi les patients présentant un CPRCm, 77% recevront un traitement systémique⁴⁷, soit 5 992 patients. Des données issues d'une étude européenne estiment qu'environ 26% des patients français reçoivent un traitement par chimiothérapie au stade CPRCm.⁴⁸

Le nombre de patients CPRCm pour lesquels la chimiothérapie n'est pas indiquée peut ainsi être estimée à environ 74% des patients traités, soit 4 434 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours TALAPRO-2 dans le cadre de la PAES demandée par l'EMA (résultats attendus pour).

Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 05/05/2021

⁴⁷ George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. Clin Genitourin Cancer. 2020;18:284-94

⁴⁸ Leith A, Kim J, Ribbands A, Clayton E, Yang L, Ghate SR. Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan. Adv Ther. 2022;39:2236-55