

N/Réf. : 6 171 073 0 / 6 530 138 9

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
TALZENNA 0,1 MG, GELULES
TALZENNA 0,25 MG, GELULES
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 13 janvier 2023 complétée les 30 janvier et 5 avril 2023;

Nom du demandeur : PFIZER SAS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

TALZENNA 0,1 MG, GELULES

TALZENNA 0,25 MG, GELULES

DCI/nom de code : talazoparib

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « TALZENNA » dans l'indication thérapeutique :**

« Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le talazoparib (TALZENNA) dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2.

Une demande d'extension d'indication de l'AMM est en cours d'évaluation pour talazoparib en association avec l'enzalutamide pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

L'indication de la présente demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) est plus restreinte que celle de la demande d'AMM. En effet, la demande d'AAP ne concerne que des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, ce qui représente une sous-population de l'indication revendiquée dans le cadre de la demande d'AMM.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :
Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique (N°EudraCT 2017-003295-31). La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.
- Au plan clinique :

Le talazoparib est un inhibiteur des enzymes PARP, PARP1 (IC50 = 0,7 nM), et PARP2 (IC50 = 0,3 nM).

Besoin médical

Le cancer de la prostate est le 1^{er} cancer le plus fréquent chez l'homme en France avec une incidence estimée à 65 000 nouveaux cas en 2018¹ et la 3^{ème} cause la plus fréquente de décès par cancer en Europe (American Cancer Society 2021, Siegel et al 2021, ECIS 2020).

Le cancer de la prostate est une maladie très hétérogène. La déprivation androgénique par des analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (GnRHa) ou l'orchidectomie permettent, dans un premier temps, de limiter l'évolution de la maladie au stade métastatique. Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration (CPRC) dans les 5 ans².

Environ 60 % des patients atteints de CPRC non métastatique développeront une maladie métastatique au cours des 5 années suivant le diagnostic (Khirby et al 2011). Pour ces patients diagnostiqués avec une maladie métastatique, le taux de survie à 5 ans est de 30 % (American Cancer Society 2021, Siegel et al 2021).

Les options thérapeutiques pour les patients atteints de CRPCm comprennent l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone) et l'enzalutamide pour les patients naïfs de chimiothérapie qui sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (ESMO 2020 ; NCCN 2022). Pour les patients symptomatiques ou présentant des signes de progression rapide ou des métastases viscérales malgré l'absence de symptôme, l'utilisation initiale du docétaxel peut être préférée. Le radionucléide radium-223 peut être utilisé chez les patients présentant un CRPCm symptomatique à prédominance osseuse. Dans le cadre du traitement post-docétaxel, le cabazitaxel est également une option thérapeutique, ainsi que l'abiratérone et l'enzalutamide. La séquence ou la combinaison optimale de ces agents (abiratérone, enzalutamide, radium-223, docétaxel et cabazitaxel) est

¹ Santé Publique France. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

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

encore inconnue. En pratique, ces décisions dépendent de nombreux facteurs tels que l'étendue et le rythme d'évolution de la maladie, les traitements antérieurs reçus, l'état général du patient ainsi que ses comorbidités.

L'olaparib, un autre inhibiteur de PARP, a obtenu une AMM Européenne dans le cancer de la prostate :

- En monothérapie chez les patients atteints de CRPC métastatique (CRPCm) avec mutation des gènes *BRCA1/2* après traitement par hormonothérapie de nouvelle génération
- En association à l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un CRPCm non éligible à un traitement par chimiothérapie.

En l'état actuel des connaissances, le nombre estimé de patients par an à traiter dans l'indication revendiquée est d'environ 5 100 patients par an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'étude pivotale TALAPRO-2 : Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo réalisée chez des patients atteints de CRPCm randomisés 1:1 pour recevoir Talazoparib 0,5 mg une fois par jour en association avec de l'enzalutamide 160 mg une fois par jour, versus un bras comparateur de placebo en association avec enzalutamide 160 mg une fois par jour.

L'étude comportait deux parties :

- La partie 1, ouverte et non comparative, dont l'objectif était de déterminer la dose de départ du talazoparib à administrer pour la partie 2,
- La partie 2 dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de talazoparib associé à l'enzalutamide par rapport à enzalutamide associé à un placebo. Cette partie 2 était composée de deux cohortes : la cohorte 1 « all comers » dont les patients sélectionnés indépendamment du statut HRR et la cohorte 2 dont les patients présentant une mutation des gènes HRR.

Les résultats de la cohorte 1 « All comers » de la partie 2 ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de talazoparib en association à l'enzalutamide dans l'indication revendiquée pour cette demande d'accès précoce.

La randomisation a été stratifiée sur le traitement antérieur par abiratérone ou chimiothérapie à base de taxane (oui vs non) et selon le statut de mutation du gène HRR (oui vs non / non connu).

Les patients éligibles à l'étude TALAPRO-2 devait être atteint d'un CRPCm asymptomatique ou légèrement symptomatique (score à la question 3 de l'ICPE-SF < 4 et un statut de performance ECOG 0/1) et non précédemment traités par un traitement anticancéreux systémique au stade résistant à la castration (non métastatique ou métastatique), un inhibiteurs des récepteurs androgènes de deuxième génération (enzalutamide, apalutamide et darolutamide), un inhibiteur PARP, cyclophosphamide ou mitoxantrone. Un traitement antérieur par abiratérone ou chimiothérapie à base de taxanes au stade CSPCm était autorisé.

Données d'efficacité

Au total, 805 patients ont été randomisés dans la cohorte 1 « all comers » de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 : 402 dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 403 dans le groupe placebo + enzalutamide.

Les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (coupure au 16 août 2022) après un suivi médian de 28 mois dans le groupe talazoparib + enzalutamide et 27,1 mois dans le groupe placebo + enzalutamide.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement y compris sur les critères d'intérêts :

- sur les traitements antérieurs reçus : suppression androgénique (100%) ; anti-androgènes de première génération (59,5 % vs 58,8 %) ; chimiothérapie à base de taxanes (21,4% versus 23,1%) ; traitement antérieur par hormonothérapie de nouvelle génération (5,7% et 5,8%).

- sur la présence de métastases : osseuses (86,8% vs 84,4%), métastases viscérales (13,4% vs 17,9%) et métastases ganglionnaires (36,6% vs 41,4%).
- le statut HRR : présence d'une mutation (21,1% vs 20,3%) ; absence de mutation (51,5% vs 54,3%) ; inconnu (27,4% vs 25,3%).

Le score de douleur BFI-SF était de 0-1 chez 67,9% des patients du groupe talazoparib contre 62,3% dans le groupe contrôle et de 2-3 chez 31,6 % contre 37,0% conformément aux critères d'inclusion.

L'analyse a montré :

- une amélioration statistiquement significative sur le critère de jugement principal, la survie sans progression radiographique (SSPr), évaluée par un comité indépendant de relecture en aveugle selon la norme RECIST 1.1. pour les tissus mous et selon les critères PCWG3 pour évaluer les changements au niveau des os avec un HR à 0,627 (IC95 % [0,506, 0,777] ; p unilatéral < 0,0001). La SSPr médiane n'a pas été atteinte (IC95 % : [27,5, NE]) pour le groupe talazoparib + enzalutamide et était de 21,9 mois (IC95 % : [16,6, 25,1]) pour le groupe contrôle. Ces résultats ont été confirmés lors d'une analyse de sensibilité de la SSPr de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur. Les améliorations de la SSPr ont été maintenues dans les sous-groupes y compris les sous-groupes HRR pré-spécifiés avec des HR stratifié à 0,479 pour les patients HRR+ (IC95 % : 0,312 ; 0,736) et HR stratifié de 0,694 pour les HRR- (IC95 % : 0,542 ; 0,888).
- La survie globale (critère d'évaluation secondaire hiérarchisé) était immature. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement mais ne semble pas aller dans le sens d'un effet délétère pour le bras talazoparib + enzalutamide : (HR = 0,888 ; IC95 % (0,693 ; 1,138) ; p unilatéral = 0,1736, NS).
- Et sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, on note :
 - o Une amélioration du taux de réponse objective (+17,7 %) en faveur du groupe talazoparib + enzalutamide
 - o Une amélioration du taux de réponse complète évaluée par un comité indépendant (+19,3 %) en faveur du groupe talazoparib + enzalutamide
 - o Une amélioration de la proportion de patients ayant une diminution du PSA de 50 % par rapport à la valeur initiale (+ 11,5 %) en faveur du groupe talazoparib + enzalutamide
 - o Un gain de 9,2 mois concernant le délai jusqu'à progression du PSA en faveur du groupe talazoparib + enzalutamide

Les données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques BPI-SF, de l'EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 à titre exploratoire.

Données de sécurité

Le profil de sécurité de l'association talazoparib et enzalutamide a été étudié chez 398 patients atteints de CRPCm randomisés et traités par l'association à la dose initiale de 0.5 mg de talazoparib par jour et 160 mg d'enzalutamide par jour dans l'essai pivotal TALAPRO-2.

Les données de tolérance décrites ci-dessous sont les données observées à la date de coupure du 16 août 2022 correspondant à une durée médiane de traitement dans le groupe talazoparib de 86 semaines et de 70 semaines dans le bras contrôle.

La plupart des patients des deux groupes de traitement a présenté au moins un évènement indésirable (EI) sous traitement (EIST) : 98.5 % des patients du groupe talazoparib et 94.5 % des patients du groupe placebo.

Les EI (toutes causes confondues) les plus fréquemment rapportés (> 10 % des participants) chez les patients recevant le talazoparib en association avec l'enzalutamide dans l'étude TALAPRO-2 étaient : anémie (65,8 %), fatigue (45,7 %), neutropénie (35,7 %), thrombocytopénie (24,9 %), leucopénie (22,4 %), diminution de l'appétit (21,6 %), et nausées (20,6 %). Les effets indésirables de grade \geq 3 les plus fréquents (\geq 10 %) étaient : anémie (46,7 %) et neutropénie (18,3 %). Les EI graves sont survenus chez 39,4% et 26,7% des patients.

71.9 % des patients du groupe talazoparib et 40.6 % des patients du groupe placebo ont présenté un EIST de grade 3 ou 4. Les effets indésirables de grade \geq 3 les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant talazoparib en association avec l'enzalutamide (\geq 10 %) étaient : anémie (46,7 %) et neutropénie (18,3 %).

89,7% (357/398) des patients traités dans le groupe talazoparib ont présenté au moins 1 EI considéré comme relié au traitement contre 69,6 % (279/401) dans le groupe placebo plus enzalutamide.

Les EI de grade 3 ou de grade 4 considérés comme reliés au traitement ont été rapportés pour 58,8 % (234/398) des patients dans le groupe talazoparib plus enzalutamide et pour 17,2 % (69/401) des patients du groupe placebo plus enzalutamide, respectivement. Les EI graves et reliés au traitement sont survenus chez 19,6 % (78/398) des patients dans le bras talazoparib plus enzalutamide et 3,0 % (12/401) dans le bras placebo plus enzalutamide.

Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été observées chez 75,4 % des patients atteints d'un CRPCm recevant Talazoparib en association avec l'enzalutamide ; le plus fréquent était l'anémie (44 %). Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été observées chez 56 % des patients recevant Talazoparib ; le plus fréquent était l'anémie (43,2 %). Une interruption définitive de Talazoparib en raison d'effets indésirables a été observée chez 19,1 % des patients ; le plus fréquent était l'anémie (8,3 %).

Bien que le risque de toxicité hématologique soit un risque attendu avec talazoparib en monothérapie, il semble majoré par l'association avec l'enzalutamide. 42,5 % des patients ayant reçu talazoparib en association avec l'enzalutamide ont eu recours à une transfusion sanguine (6,2 % dans le groupe placebo).

En conclusion, l'efficacité de talazoparib en association avec enzalutamide, démontrée sur des critères pertinents, s'accompagne d'un profil de tolérance déjà connu (conforme au RCP de talazoparib et enzalutamide en monothérapie) et jugé acceptable sous couvert d'un suivi du risque hématologique conformément aux recommandations décrites dans le RCP (sections 4.2, 4.4 et 4.8) et dans le PUT-RD.

Par ailleurs, les patients avec un indice de performance ECOG \geq 2 étaient exclus de l'essai clinique. Le profil de sécurité dans cette population n'est pas établi et l'inclusion de ces patients dans l'AP devra faire l'objet d'une validation en réunion de concertation multidisciplinaire en fonction de l'évaluation du bénéfice / risque individuel notamment au regard du risque de toxicité hématologique.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « TALZENNA » dans l'indication thérapeutique 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 résistant à la castration métastatique (CRPCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CRPCm ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

A la demande du laboratoire, et afin de respecter le délai de mise à disposition des traitements dans les deux mois suivant l'approbation de l'AP1, l'ANSM accepte que la notice ne soit pas placée directement dans le conditionnement extérieur de la spécialité TALZENNA. La notice devra cependant être associée au conditionnement avant la distribution du produit.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice