



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

talazoparib
TALZENNA 0,25 et 1 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2¹

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine)

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le choix du traitement systémique du cancer du sein localement avancé ou métastatique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique, du délai avant la rechute, de l'état général du patient et des comorbidités.

Pour les patients ayant un cancer du sein HER2-/RH-, après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard au stade avancé. Plusieurs monochimiothérapies sont utilisées de façon séquentielle : capécitabine ou éribuline ou vinorelbine. La gemcitabine, un

¹ Pour l'indication précise, cf. page 3 ou 4

retraitement par anthracyclines ou taxanes et les sels de platine représentent d'autres alternatives. La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas.

Pour les patients ayant un cancer du sein HER2-/RH+, en cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie éventuellement associée à un inhibiteur CDK4/6 ou à un inhibiteur sélectif mTOR. En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des cancers HER2-/RH-.

Place de TALZENNA dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2-

Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par TALZENNA (talazoparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-.

En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de TALZENNA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de TALZENNA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive.

Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.

Compte tenu du développement concomitant avec LYNPARZA (olaparib) dans cette indication, la place de TALZENNA (talazoparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre TALZENNA (talazoparib) et LYNPARZA (olaparib) sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.

Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de TALZENNA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« TALZENNA est indiqué 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. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie. »
SMR	Important
ASMR	<p>Tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un gain démontré en termes de médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) avec talazoparib versus une monochimiothérapie au choix de l'investigateur mais de pertinence clinique modeste de 3 mois (8,6 mois versus 5,6 mois, HR = 0,54 IC_{95%} [0,41 ; 0,71] ; p <0,0001), - de l'absence de gain démontré sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire, - de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative, - du profil de tolérance avec notamment des événements indésirables de grades 3/4 survenus chez 67,5% des patients du groupe talazoparib (versus 63,5% dans le groupe chimiothérapie), <p>la Commission considère que TALZENNA (talazoparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine).</p>
ISP	TALZENNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par TALZENNA (talazoparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-.</p> <p>En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de TALZENNA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de TALZENNA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.</p> <p>Compte tenu du développement concomitant avec LYNPARZA (olaparib) dans cette indication, la place de TALZENNA (talazoparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre TALZENNA (talazoparib) et LYNPARZA (olaparib) sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.</p> <p>Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de TALZENNA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TALZENNA (talazoparib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Ce médicament a obtenu une AMM centralisée le 20/06/2019 pour « le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (**voir rubrique 5.1 du RCP**). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.»

Le talazoparib est un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérasés (PARP), dont PARP-1 et PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. L'inhibition des PARP provoque l'apoptose des cellules tumorales avec mutation des gènes BRCA, déficientes dans le processus de recombinaison homologue.

A ce jour, un autre inhibiteur de PARP a également obtenu une indication (AMM en date du 08/04/2019) dans le cancer du sein avec mutation BRCA : LYNPARZA (olaparib). Son évaluation est réalisée par la Commission de la Transparence en parallèle de celle de TALZENNA.

TALZENNA (talazoparib) a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) octroyée le 7 août 2018 (Cf. Paragraphe 05.4 Données d'utilisation) dans « le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie. »

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

«TALZENNA est indiqué 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. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.»

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée est de 1 mg de talazoparib une fois par jour. Les patients doivent être traités jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

Pour la prise en charge des effets indésirables, une interruption du traitement ou une réduction posologique doit être envisagée selon la sévérité et la présentation clinique (tableau 2 du RCP). Les réductions posologiques recommandées sont présentées dans le tableau 1 :

Tableau 1. Adaptations posologiques en cas de toxicités

	Palier de dose
Dose initiale recommandée	1 mg (une gélule de 1 mg) une fois par jour
Première réduction posologique	0,75 mg (trois gélules de 0,25 mg) une fois par jour
Deuxième réduction posologique	0,5 mg (deux gélules de 0,25 mg) une fois par jour
Troisième réduction posologique	0,25 mg (une gélule de 0,25 mg) une fois par jour

Un hémogramme doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Talzenna et faire l'objet d'une surveillance mensuelle et si cliniquement indiqué (voir tableau 2 et rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère [...]. Talzenna n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée [...] ou sévère [...].

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \text{ ml/min} \leq \text{clairance de la créatinine [ClCr]} < 90 \text{ ml/min}$). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$), la dose initiale recommandée de Talzenna est de 0,75 mg une fois par jour. Talzenna n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) ni chez les patients nécessitant une hémodialyse. L'utilisation de Talzenna n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Talzenna chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018², le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus³. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018².

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2. Les femmes atteintes d'un cancer du sein avec mutation des gènes BRCA ont un risque plus élevé de développer le cancer à un âge précoce et un risque plus élevé de développer un second cancer sur le sein controlatéral⁴.

² Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

³ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

⁴ INCa. Recommandations et référentiels - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Avril 2017

Approximativement 60% des cancers du sein avec mutation BRCA1 sont des cancers HER2- / non hormonodépendant ou RH- (20% en cas de mutation BRCA2). Les cancers avec mutation BRCA2 sont plus susceptibles d'être hormonodépendants (RH+)^{5,6}.

Le principal objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein avancé est une amélioration cliniquement significative de la survie globale des patients tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie.

Jusqu'à présent, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut des gènes BRCA. Ainsi, jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2- avec ou sans mutation BRCA était la suivante :

Cancer du sein avancé HER2- / RH- (environ 15% des cancers du sein⁷) :

En 1^{ère} ligne, la prise en charge repose sur la chimiothérapie séquentielle par anthracycline ou par taxane (docétaxel ou paclitaxel) pour les patientes naïves de ces traitements.

Après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard. Les traitements recommandés en monothérapie et utilisés de façon séquentielle sont les suivants : XELODA (capécitabine) ou HALAVEN (éribuline) ou NAVELBINE (vinorelbine) et leurs génériques. La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes représentent d'autres alternatives qui pourront être utilisés en deuxième intention. Récemment, la chimiothérapie à base de sels de platine est également devenue une option de traitement, notamment en cas de mutation des gènes BRCA^{8,9,10}.

La polychimiothérapie est réservée pour les cas de cancers avec facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).

A noter que la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel a obtenu une AMM en août 2019 dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique (en cours d'évaluation).

Cancer du sein avancé HER2- / RH+ (environ 60% des cancers du sein⁷) :

En cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie (comprenant notamment le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase et le fulvestrant). Plusieurs lignes d'hormonothérapies sont recommandées. Une autre option thérapeutique est représentée par l'association de l'hormonothérapie à un inhibiteur CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib), ou à un inhibiteur sélectif mTOR en 2^{nde} ligne en cas de résistance avérée (évérolimus).

En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des patients ayant un cancer RH-.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation des gènes BRCA1/2 et précédemment traités par anthracycline et taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique et par hormonothérapie, selon l'éligibilité, le besoin médical, en première ligne ou plus, est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste toutefois un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

⁵ Atchley DP et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 4282–4288.

⁶ Mavaddat, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 ; 21 : 134-47.

⁷ ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7- 22 Mars 2019

⁸ NCCN guidelines - Breast Cancer – 2019

⁹ 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2018

¹⁰ Saint Paul de Vence 2015

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Jusqu'à l'extension d'indication de LYNPARZA (olaparib) obtenue le 08/04/2019 et dont le développement, dans cette indication, a été concomitant avec celui de TALZENNA (talazoparib), aucun autre médicament ne disposait d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients étaient traités indépendamment de leur statut BRCA.

Ainsi, au regard du libellé de l'indication de TALZENNA et en l'absence de traitement spécifique des cancers du sein BRCA mutés, les comparateurs cliniquement pertinents sont des traitements anticancéreux du cancer du sein HER2- utilisés en monothérapie, en 1^{ère} ligne ou plus au stade avancé ou métastatique et après traitement par une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique et par hormonothérapie en cas de cancer RH+ (sauf si inéligibles). Il n'existe pas de traitement standard dans ces situations.

Les hormonothérapies (seules ou en association à un inhibiteur de CDK4/6 ou à l'évérolimus) ne sont pas des comparateurs de TALZENNA en raison du libellé de l'indication qui stipule que les patients doivent avoir été précédemment traités par hormonothérapie selon l'éligibilité.

► Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	Oui	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.				

En cours d'évaluation

*classe pharmaco-thérapeutique

► **Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec ou sans mutation des gènes BRCA1/2**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
XELODA (capécitabine) et ses génériques <i>Roche</i>	Non	XELODA est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	03/10/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) et ses génériques <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non	Cancer du sein métastatique	16/03/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
HALAVEN (éribuline) <i>Eisai</i>	Non	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.	21/11/2018 (réévaluation SMR et ASMR)	Important	ASMR V en 2 ^{ème} ligne ASMR IV en 3 ^{ème} ligne et plus	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La gemcitabine ne dispose d'une AMM qu'en association dans le cancer du sein : elle est indiquée en association au paclitaxel dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie (néo)adjuvante. Sur la base des recommandations en vigueur, elle peut également être utilisée en monothérapie (en dehors de son indication AMM)^{8,9}. Elle est donc retenue comme comparateur cliniquement pertinent de TALZENNA.

Les sels de platine (carboplatine ou cisplatine) sont recommandés dans les cancers du sein avancés triple négatifs ou résistants à l'hormonothérapie, associés ou non à une mutation des gènes BRCA et après traitement par un taxane ou une anthracycline^{8,9,10}. Ainsi, bien que non approuvés par l'indication de l'AMM dans le traitement du cancer du sein, ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de TALZENNA.

A noter que la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab), qui a obtenu une AMM en août 2019 en association au nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique (en cours d'évaluation par la Commission), n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de TALZENNA. En effet, l'association de TECENTRIQ à un taxane (nab-paclitaxel) ne se situe pas au même

niveau que TALZENNA dans la stratégie thérapeutique : les patients éligibles aux inhibiteurs de PARP doivent avoir été précédemment traités notamment par un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique selon l'éligibilité et conformément au libellé d'indication de TALZENNA.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, les médicaments cités ci-dessus (dans et sous les tableaux) sont les comparateurs cliniquement pertinents de TALZENNA dans l'indication concernée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, TALZENNA dispose d'une AMM depuis le 12/01/2018 dans l'indication suivante : « TALZENNA is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for TALZENNA. »

Aucune condition concernant les traitements antérieurs n'est mentionnée dans ce libellé d'indication, à la différence de l'AMM européenne dont le libellé précise que « Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie. »

► Prise en charge à l'étranger

Le laboratoire a fourni les éléments suivants :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Canada	Evaluation en cours	
Danemark Suède Finlande Italie Autriche Suisse Espagne	Evaluation en cours	
Royaume Uni	Oui (marché privé) (sept 2019)	Indication de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TALZENNA (talazoparib) repose essentiellement sur une étude de phase III (EMBRACA), en ouvert, ayant comparé le talazoparib à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi la capécitabine, la vinorelbine, l'éribuline ou la gemcitabine) chez des patients ayant un cancer du sein HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2.

Le laboratoire a également déposé les données issues des études suivantes :

- étude C3441007 de phase I, mono-groupe évaluant différentes doses de talazoparib chez des patients ayant une tumeur solide ;
- étude ABRAZO C3441008 de phase II, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de talazoparib dans le traitement du cancer du sein au stade avancé avec mutation germinale des gènes BRCA1/2, chez des patients précédemment traités par chimiothérapie.

Compte tenu de la mise à disposition des résultats de l'étude EMBRACA de phase III et du caractère non comparatif de ces études, les données ne seront pas décrites dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude EMBRACA

Référence	J K. Litton, et al Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation (16) Engl J Med 2018;379:753-63
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01945775
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de talazoparib versus une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi capécitabine, vinorelbine, éribuline et gemcitabine). La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- Nombre de chimiothérapies antérieures au stade localement avancé et / ou métastatique de la maladie (0 vs 1, 2 ou 3)- Statut triple négatif (statut des récepteurs ER négatif, PgR négatif, HER2 négatif) basé sur la biopsie la plus récente (oui vs non)- Antécédents de métastases du système nerveux central (oui vs non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 14 octobre 2013 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : avril 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 Septembre 2017 Etude réalisée dans 145 centres en Europe (dont 12 centres en France ayant inclus 50 patients), aux Etats-Unis, au Brésil, en Corée du Sud, en Australie et à Taiwan.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de ≥ 18 ans- Diagnostic (histologique ou cytologique) de cancer du sein :<ul style="list-style-type: none">o au stade localement avancé ne pouvant être traité par irradiation ou chirurgie curativeso et/ou au stade métastatique éligible à une chimiothérapie systémique- Présence d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 délétère ou suspectée délétère- ECOG ≤ 2- Traitement antérieur par taxane et/ou anthracycline au stade (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique sauf en cas de contre-indication- Traitement au stade localement avancé ou métastatique avec un maximum de 3 chimiothérapies antérieures. Les patients étaient donc éligibles à une mono-chimiothérapie de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} ligne. Le nombre d'hormonothérapie ou de thérapie ciblée antérieure telle qu'inhibiteur mTOR ou CDK4/6 n'était pas limité.

	<p><i>On note qu'un traitement antérieur par hormonothérapie n'était pas obligatoire pour les patients RH+.</i></p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein HER2+ - Progression objective de la maladie au cours du traitement par sel de platine administré au stade localement avancé ou métastatique - Progression au cours des 6 mois suivant la dernière dose de sel de platine administrée au cours du stade néo adjuvant ou adjuvant. Dans tous les autres cas, les patients ayant reçu un sel de platine au stade (néo) adjuvant étaient éligibles. - Présence de métastases du système nerveux central sauf pour celles documentées à l'inclusion par scanner ou IRM et traitées de manière adéquate, n'ayant pas progressé depuis le dernier scanner et ne nécessitaient pas de corticostéroïdes (la prednisone 5mg/j ou l'équivalent était autorisée) - Traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP (iniparib exclu) - Patients atteints d'un deuxième cancer primitif* <p>*à l'exception des carcinomes in situ ou cancers de la peau autre que le mélanome et des cancers diagnostiqués et définitivement traités plus de 5 ans avant la randomisation sans preuves de récives.</p>
Schéma de l'étude	<p>BRCA=breast cancer susceptibility gene; CA=cancer; CNS=central nervous system; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; N=total number of patients; PCT=physician's choice treatment; TNBC=triple-negative breast cancer.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (selon le ratio 2 :1 ; groupe talazoparib : groupe contrôle) pour recevoir :</p> <p>Groupe talazoparib :</p> <ul style="list-style-type: none"> - talazoparib 1 mg par jour, par voie orale <p>Groupe contrôle selon le choix du médecin : le patient recevait l'un des traitements suivants (à la dose et selon le schéma d'administration prévus dans les recommandations) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - capecitabine : 1250 mg /m² deux fois par jour, du jour 1 au jour 14 de chaque cycle de 21 jours, par voie orale - éribuline mesylate : 1,4 mg /m² (équivalent de 1,23 mg /m² d'éribuline), aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, par voie intraveineuse - gemcitabine : 1250 mg /m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, par perfusion - vinorelbine : 30 mg /m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours, par perfusion <p>La durée de traitement correspondait au temps jusqu'à progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité trop importante. Le cross over n'était pas autorisé.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression évaluée par un centre de radiologie indépendant (CRI) et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie selon les critères RECIST 1.1 ou du décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause (évaluée sur la population ITT) <p><u>Autres critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur (réponse complète ou partielle) - Bénéfice clinique à 24 semaines (réponse complète, partielle ou maladie stable)

	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de réponse (durée entre la date de la première réponse objective documentée (partielle ou complète) et la date de progression radiographique) - Qualité de vie évaluée par les scores EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence de 2,3 mois entre les deux groupes de traitement en termes de SSP, la valeur médiane attendue dans le groupe chimiothérapie étant de 4,6 mois et celle dans le groupe traité de 6,9 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5% par un test bilatéral, ceci après qu'environ 288 événements de survie sans progression soient survenus, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 429 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal : SSP La progression de la tumeur était évaluée sur la population en ITT par un centre de radiologie indépendant. La comparaison de la survie sans progression entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ($\alpha = 0,05$) stratifié (prenant en compte les facteurs de stratification de la randomisation). Plusieurs analyses de sensibilité de la SSP, (dont l'une selon l'évaluation de la SSP par les investigateurs), étaient prévues au protocole.</p> <p>Analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé : SG La survie globale était évaluée sur la population en ITT. L'analyse finale de la survie globale était prévue lorsque 321 décès seraient survenus.</p> <p>Les estimations des courbes de la médiane de SSP et de SG ont été obtenues selon la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95% a été estimé avec la méthode de Brookmeyer-Crowley. Un Hazard Ratio et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés au moyen d'un modèle de Cox stratifié.</p> <p>Analyse des critères exploratoires <u>Le taux de réponse objective</u> Le taux de réponse objective était évalué par l'investigateur sur la population en ITT avec une maladie mesurable.</p> <p><u>La durée de réponse</u> La durée de réponse était évaluée sur la population en ITT avec une réponse objective déterminée par l'investigateur.</p> <p><u>La qualité de vie</u> Deux échelles de qualité de vie ont été utilisées : - EORTC Quality of Life Questionnaire - Cancer QLQ-C30 - EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer QLQ-BR 23 Ces échelles permettaient notamment d'évaluer l'effet du traitement sur l'état de santé général des patients (QLQ-C30) ainsi que sur les sphères fonctionnelles et les symptômes (QLQ-C30 et QLQ-BR 23).</p> <p>Contrôle du risque alpha La survie sans progression et la survie globale ont été analysées en suivant la méthodologie de hiérarchisation « gate-keeping ». Si les résultats de survie sans progression étaient statistiquement significatifs ($p < 0,05$), l'analyse intermédiaire de la survie globale pouvait être effectuée au seuil de significativité de 0,0001. L'analyse des autres critères de jugements secondaires n'a pas fait l'objet de contrôle de l'inflation du risque alpha ; les résultats constituent donc des données exploratoires.</p> <p>Analyses en sous-groupe Des analyses exploratoires en sous-groupe sur la SSP et le taux de réponse objective étaient prévues au protocole.</p> <p>Amendement au protocole Le protocole d'origine datant du 17 juillet 2013 a été amendé une fois, le 14 décembre 2015. Les modifications ont notamment permis l'inclusion des patients n'ayant reçu aucune ligne de chimiothérapie au stade avancé ou métastatique ainsi que l'inclusion des patients ayant reçu un traitement à base de sel de platine au stade localement avancé ou métastatique et n'ayant pas présenté de progression objective de la maladie au cours du traitement.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, entre octobre 2013 et avril 2017, 431 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 287 dans le groupe talazoparib et
- 144 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur :
 - 55 (44%) patients ayant ont la capecitabine,
 - 50 (40%) l'éribuline,
 - 12 (10%) la gemcitabine,
 - 9 (7%) la vinorelbine et
 - 18 (12,5%) patients randomisés dans le groupe chimiothérapie n'ont pas reçu de traitement.

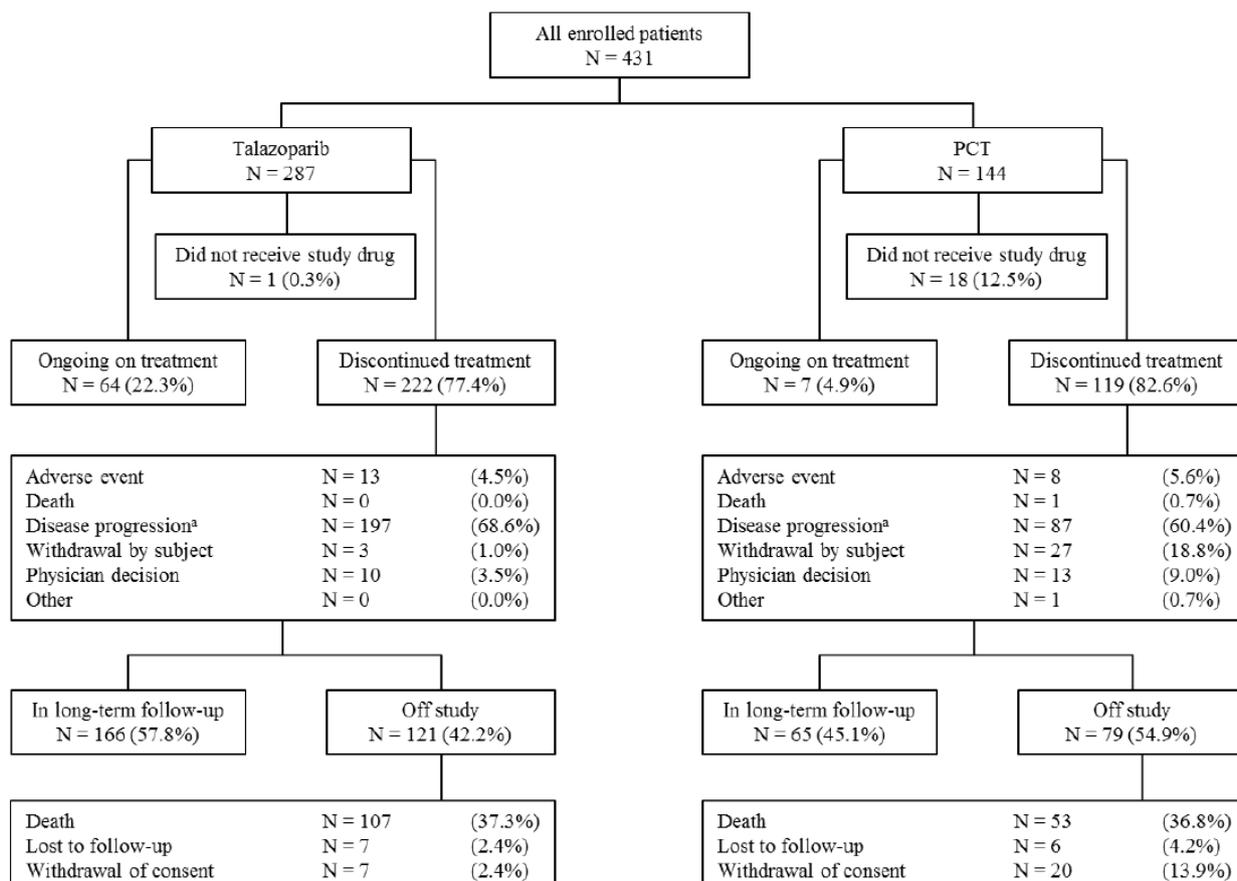


Figure 1 : Répartition des patients – EMBRACA – Population ITT

A noter, dans cette étude réalisée en ouvert, le déséquilibre entre le groupe talazoparib et le groupe contrôle dans le nombre de patients ayant arrêté le traitement de l'étude pour cause de retrait de consentement : 3/287 (1%) patients du groupe talazoparib versus 27/144 (19%) patients du groupe chimiothérapie.

Principales caractéristiques à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement des femmes (98%) avec un âge médian de 46 ans et en bon état général (ECOG de 0 ou 1 : 98%). La majorité des patients était d'origine caucasienne (70%).

Les patients avaient un cancer du sein HER2- métastatique (94,2%), avec une mutation germinale BRCA1/2, hormonodépendant dans environ la moitié des cas (HER2- / RH+ : environ 56%). En médiane, les patients avaient reçu antérieurement 1 ligne de chimiothérapie. Les traitements antérieurs de chimiothérapie les plus fréquemment reçus au stade avancé étaient la capecitabine (26%), le paclitaxel (23,4%), le cyclophosphamide (11,6%) ainsi que le docétaxel et la doxorubicine. La majorité des patients ayant un cancer hormonodépendant avaient reçu une ligne

d'hormonothérapie avant inclusion (88%). Une majorité de patients (70%) avaient des métastases viscérales à l'inclusion.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion – EMBRACA

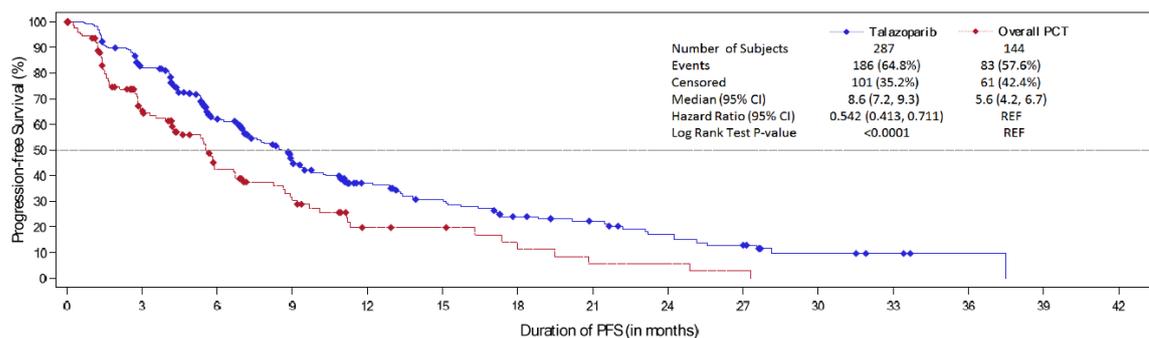
	Talazoparib n= 287	Chimiothérapie n= 144	Total n= 431
Sexe n (%)			
Femme	283 (98,6)	141 (97,9)	424 (98,4)
Age médian (range) (années)			
Médiane	45 (27–84)	50 (24–88)	46 (24–88)
Age < 50 ans n (%)	182 (63,4)	67 (46,5)	249 (57,8)
Origine, n (%)			
Caucasienne	192 (66,9)	108 (75,0)	300 (69,6)
Asiatique	31 (10,8)	16 (11,1)	47 (10,9)
Non rapportée	47 (16,4)	18 (12,5)	65 (15,1)
ECOG, n (%)			
0	153 (53,3)	84 (58,3)	237 (55,0)
1	127 (44,3)	57 (39,6)	184 (42,7)
2	6 (2,1)	2 (1,4)	8 (1,9)
Phénotype, n (%)			
HER2-/HR+	157 (54,7)	84 (58,3)	241 (55,9)
HER2-/HR-	130 (45,3)	60 (41,7)	190 (44,1)
Stade de cancer, n (%)			
Métastatique	271 (94,4)	135 (93,8)	406 (94,2)
Localement avancé	15 (5,2)	9 (6,2)	24 (5,6)
Statut BRCA, n (%)			
BRCA 1 positif	133 (46,3)	63 (43,8)	196 (45,5)
BRCA 2 positif	154 (53,7)	81 (56,2)	235 (54,5)
Délai depuis le diagnostic initial (années)			
Médiane	3,9	5,0	4,1
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
1	68 (23,7)	41 (28,5)	109 (25,3)
2	88 (30,7)	43 (29,9)	131 (30,4)
≥ 3	131 (45,6)	60 (41,7)	191 (44,3)
Métastases cérébrales à l'inclusion, n (%)			
	33 (11,5)	15 (10,4)	48 (11,1)
Maladie viscérale à l'inclusion, n (%)			
	200 (69,7)	103 (71,5)	303 (70,3)
Nombre de lignes précédentes de chimiothérapie au stade avancé, n (%)			
0	111 (38,7)	54 (37,5)	165 (38,3)
1	107 (37,3)	54 (37,5)	161 (37,3)
2	57 (19,9)	28 (19,4)	85 (19,7)
3	12 (4,2)	8 (5,6)	20 (4,6)
Médiane	1,0	1,0	1,0
Traitement antérieur par sel de platine n (%)			
Tous stades confondus	46 (16,0)	30 (20,8)	76 (17,6)
Au stade avancé ou métastatique ¹¹	24 (8,4)	16 (11,1)	40 (9,3)
Hormonothérapie antérieure chez les patients RH+, n (% des patients RH+)			
Au stade avancé	92 (58,6)	49 (58,3)	141 (58,5)
Au stade (néo)adjuvant	105 (66,9)	55 (65,5)	160 (66,4)
Tous stades confondus	142 (90,4)	70 (83,3)	212 (88,0)

¹¹ Les patients ayant précédemment reçu des sels de platine au stade avancé ou métastatique n'étaient pas inclus dans l'étude avant l'amendement au protocole de décembre 2015 (soit 2 ans après le début de l'étude).

► Critères de jugement principal : survie sans progression évaluée par un comité indépendant (population ITT)

A la date d'analyse (15/09/2017), 269 patients (62,4%) avaient progressé ou étaient décédés selon l'évaluation du CRI : 186 patients (64,8%) dans le groupe talazoparib et 83 patients (57,6%) dans le groupe chimiothérapie. Un total de 162 patients (38%) avaient été censurés, 101 (35%) patients du groupe talazoparib et 61 (42%) patients du groupe chimiothérapie.

A cette date, avec un suivi médian de 11,2 mois, la médiane de survie sans progression a été de 8,6 mois (IC_{95%} [7,2 ; 9,3]) dans le groupe talazoparib versus 5,6 mois (IC_{95%} [4,2 ; 6,7]) dans le groupe chimiothérapie, soit une différence absolue de 3 mois en faveur du talazoparib, HR = 0,54 IC_{95%} [0,41 ; 0,71] ; p <0,0001.



Talazoparib: Ev/Cum.	0/0	50/50	53/103	34/137	17/154	9/163	9/172	2/174	5/179	4/183	2/185	0/185	0/185	1/186	0/186
Patients at Risk	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1	0	0
Overall PCT: Ev/Cum.	0/0	41/41	20/61	8/69	7/76	0/76	3/79	2/81	0/81	1/82	1/83	0/83	0/83	0/83	0/83
Patients at Risk	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1	0	0	0	0	0

Figure 2 : Survie sans progression évaluée selon l'analyse Kaplan Meier (Population ITT) - EMBRACA

Les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée avec l'évaluation de la SSP par l'investigateur ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale (HR = 0,54 (IC_{95%} [0,42 ; 0,69] ; p <0,0001).

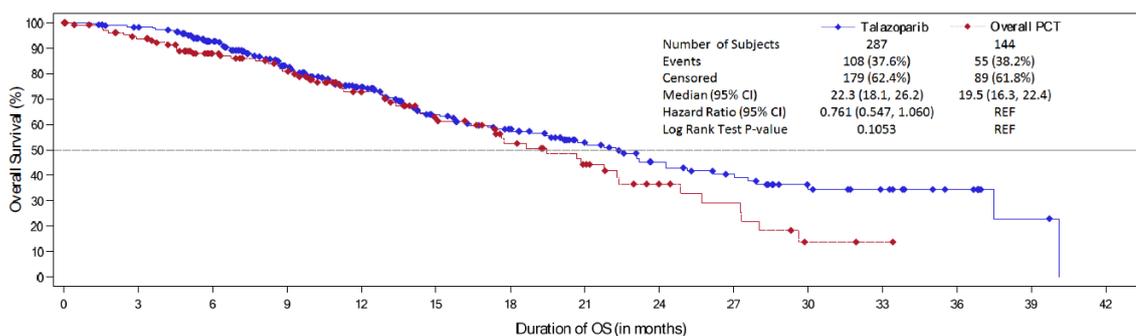
Les résultats des analyses en sous-groupes sont présentés en annexe de ce document, à titre descriptif. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'analyse principale à l'exception notamment des patients précédemment traités par sel de platine et des patients qui n'avaient pas de maladie viscérale à l'inclusion.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (population ITT)

Analyse intermédiaire

Étant donné que la différence en termes de survie sans progression était statistiquement significative à la date du gel des données du 15/09/2017, une analyse intermédiaire de la survie globale a pu être réalisée, conformément au plan d'analyse statistique de l'étude.

Au 15/09/2017, 163 patients (37,8%) étaient décédés : 108 patients (37,6%) dans le groupe talazoparib et 55 patients (38,2%) dans le groupe chimiothérapie. La médiane de survie globale a été de 22,3 mois (IC_{95%} [18,1 ; 26,2]) dans le groupe talazoparib versus 19,5 mois (IC_{95%} [16,3 ; 22,4]) dans le groupe chimiothérapie, HR = 0,76 IC_{95%} [0,55 ; 1,06] ; NS.



Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	5/5	15/20	24/44	16/60	17/77	8/85	6/91	7/98	4/102	4/106	0/106	0/106	1/107	1/108
Patients at Risk	287	278	236	179	132	91	74	52	38	30	18	14	8	2	0
Overall PCT: Evt/Cum.	0/0	8/8	7/15	7/22	7/29	7/36	6/42	4/46	3/49	2/51	4/55	0/55	0/55	0/55	0/55
Patients at Risk	144	119	92	78	55	41	28	20	11	8	2	1	0	0	0

Figure 3 : Survie globale évaluée selon l'analyse Kaplan Meier (Population ITT) - EMBRACA

La probabilité de survie à 2 ans a été de 45% dans le groupe talazoparib et de 37% dans le groupe chimiothérapie.

Analyse finale

L'analyse finale de la survie globale sera effectuée après la survenue de 321 décès. Les résultats sont attendus pour mi-2020.

▀ Critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre exploratoire puisque n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses.

Taux de réponse objective

Ce critère a été évalué par l'investigateur sur la population en ITT ayant une maladie mesurable à l'inclusion (n=333 patients), soit 219 (76%) dans le groupe talazoparib et 114 (79%) dans le groupe chimiothérapie.

Le pourcentage de réponse objective a été de 62,6% (IC 95% : [55,78 ; 68,99]) dans le groupe talazoparib versus 27,2 % (IC 95% : [19,28 ; 36,33]) dans le groupe chimiothérapie, soit une différence de 35,4 % (IC 95% : 25,0 ; 45,7).

Parmi les 219 patients du groupe talazoparib ayant une maladie mesurable, 12 patients (6%) ont eu une réponse complète, 125 patients (57%) ont eu une réponse partielle, 46 patients (21%) avaient une maladie stable et 32 patients (15%) avaient progressé.

Parmi les 114 patients du groupe chimiothérapie ayant une maladie mesurable, aucun patient n'a eu une réponse complète, 31 patients (27%) ont eu une réponse partielle, 36 patients (32%) avaient une maladie stable et 28 patients (25%) avaient progressé.

Bénéfice clinique à 24 semaines (réponse complète, partielle ou maladie stable)

Le bénéfice clinique, évalué par l'investigateur à 24 semaines dans le groupe talazoparib, a été de 68,6% dans le groupe talazoparib (IC 95% : [62,93 ; 73,97]) et de 36,1 % (IC 95% : [28,28 ; 44,53]) dans le groupe chimiothérapie.

Durée de réponse

La durée médiane de réponse, évaluée par l'investigateur, était de 5,4 mois (fourchette interquartile 2,8 mois ; 11,2 mois) dans le groupe talazoparib versus 3,1 mois (fourchette interquartile 2,4 mois ; 6,7 mois) dans le groupe chimiothérapie.

▸ Autres

Traitements anticancéreux ultérieurs au traitement de l'étude

Un total de 178 patients (62%) du groupe talazoparib et 98 (68%) du groupe chimiothérapie ont reçu un traitement anticancéreux après l'arrêt du traitement de l'étude. Environ un tiers des patients de l'étude (34,5% des patients du groupe talazoparib et 33,3% des patients du groupe chimiothérapie) ont reçu une chimiothérapie par sels de platine (majoritairement le carboplatine, reçue par environ 27% des patients de l'étude). Un inhibiteur de PARP a été administré en traitement ultérieur chez 18% des patients du groupe chimiothérapie (majoritairement l'olaparib, chez 14% des patients du groupe chimiothérapie). L'hormonothérapie a constitué le traitement ultérieur de 63 patients de l'étude, soit 26% des patients RH+.

Recherche de biomarqueurs

Sur la base des résultats de l'étude EMBRACA, le laboratoire réalise une analyse d'ADN à partir d'échantillons biologiques des patients dans le but de mettre en évidence des biomarqueurs prédictifs de la sensibilité de la tumeur aux inhibiteurs PARP (résultats attendus en mars 2020).

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude EMBRACA, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de deux questionnaires : l'un générique au cancer (EORTC QLQ C30), et l'autre spécifique au cancer du sein (EORTC QLQ BR23). On note que le questionnaire EORTC QLQ-BR-23 n'est pas particulièrement adapté à la population et au traitement de l'étude clinique puisque les items du questionnaire portent davantage sur les changements post-chirurgie (comme l'image corporelle, la fonction sexuelle, les symptômes localisés) que sur les symptômes liés à un traitement systémique pour un cancer du sein au stade avancé.

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévu au protocole. La qualité de vie a donc été évaluée de manière exploratoire.

De plus, cette étude a été réalisée en ouvert avec un groupe contrôle comportant différentes chimiothérapies administrées selon des schémas d'administration variables (notamment par voie injectable ou par voie orale pour la capécitabine), ce qui rend l'interprétation des données de qualité de vie difficile.

Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude EMBRACA

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 286 patients du groupe talazoparib et 126 du groupe chimiothérapie (1 patient du groupe talazoparib et 18 patients du groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 6,1 mois dans le groupe talazoparib et de 3,9 mois dans le groupe chimiothérapie. La durée médiane de suivi de l'ensemble des patients de l'étude a été de 11,2 mois. Les données présentées correspondent aux données disponibles à la date d'analyse du 15 septembre 2017.

La fréquence des événements indésirables ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 7,7% (22/286) dans le groupe talazoparib et de 9,5% (12/126) dans le groupe chimiothérapie. Les événements indésirables ont entraîné une modification de la dose (réduction de la dose ou interruption) chez 66% des patients du groupe talazoparib et chez 60% du groupe chimiothérapie. Les événements indésirables les plus fréquemment associés à une modification de la dose dans le groupe talazoparib étaient hématologiques [anémie principalement (38%), neutropénie (19%) et thrombopénie (10,5%)].

La fréquence des événements indésirables de grade 3/4 a été de 67,5% dans le groupe talazoparib (193/286) et de 63,5% dans le groupe chimiothérapie (80/126). Il s'agissait principalement d'anémies (38,8% versus 4,8%), de neutropénies (17,8% versus 24,6%) et de thrombopénies (8% versus 1,6%). La neutropénie fébrile a concerné 1 patient de chaque groupe.

Dans le groupe talazoparib, 109 (38%) patients ont reçu une transfusion de globules rouges (versus 7 (5,6%) patients du groupe chimiothérapie) et 9 (3%) patients ont reçu une transfusion de plaquettes. L'utilisation d'immunostimulants (notamment de facteurs de croissance) a été nécessaire chez 25 (8,7%) patients du groupe talazoparib versus 22 (17,5%) patients du groupe chimiothérapie.

Les événements indésirables graves ont été rapportés à des incidences similaires dans les groupes talazoparib (32%) et chimiothérapie (30%). Les plus fréquemment ($\geq 2\%$) rapportés dans le groupe talazoparib ont été l'anémie (6%) et la pyrécie (2%). A noter qu'il a été rapporté 6 cas (2%) d'embolie pulmonaire dans le groupe talazoparib.

Les événements indésirables les plus fréquents ($> 20\%$ des patientes dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. A noter également que la thrombopénie a été rapportée chez 46 (16,1%) patients du groupe talazoparib et 7 (5,6%) patients du groupe chimiothérapie.

Tableau 2 : EI les plus fréquents - étude EMBRACA (population de tolérance)

	Groupe talazoparib (n = 286) n (%)	Groupe chimiothérapie (n = 126) n (%)
Total	282 (98,6)	123 (97,6)
Anémie	150 (52,4)	23 (18,3)
Fatigue	144 (50,3)	54 (42,9)
Nausée	139 (48,6)	59 (46,8)
Maux de tête	93 (32,5)	28 (22,2)
Neutropénie	76 (26,6)	37 (29,4)
Alopécie	72 (25,2)	35 (27,8)
Vomissement	71 (24,8)	29 (23,0)
Diarrhée	63 (22,0)	33 (26,2)
Constipation	63 (22,0)	27 (21,4)
Perte d'appétit	61 (21,3)	28 (22,2)
Douleur dorsale	60 (21,0)	20 (15,9)
Erythrodysesthésie palmo-plantaire	4 (1,4)	28 (22,2)

Six (2,1%) patients du groupe talazoparib ont eu un événement indésirable ayant conduit au décès versus 4 (3,2%) du groupe chimiothérapie. Deux décès ont été considérés comme associés à un événement indésirable lié au traitement. Il s'agissait d'une maladie veino-occlusive hépatique observée dans le groupe talazoparib (1/286) et d'une septicémie rapportée dans le groupe chimiothérapie (1/126).

S'agissant des événements d'intérêt particulier :

- aucun cas de syndrome myélodysplasique n'a été rapporté dans cette étude dont la durée médiane de suivi a été courte (11,2 mois). Dans le groupe talazoparib, 2 cas de pancytopenie ont été rapportés dont l'un a été considéré lié au traitement de l'étude par l'investigateur. Le traitement a été interrompu puis repris à une dose plus faible ;
- un cas de leucémie aiguë myéloïde a été rapporté dans le groupe talazoparib après la date d'analyse du 15 septembre 2017¹². La leucémie a été diagnostiquée 24 mois après le début du traitement par talazoparib. Ce cas a été considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude par l'investigateur. Les facteurs confondants sont les traitements reçus précédemment par le patient (6 cycles de cyclophosphamide, docétaxel et doxorubicine, 6 cycles de

¹² EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Talzenna. 26 avril 2019

carboplatine et paclitaxel ainsi que de la radiothérapie). Le patient est décédé des suites de cette leucémie ;

- 5 cas de second cancer primitif ont été notifiés dont 3 cas dans le groupe talazoparib. Aucun n'a été relié au traitement de l'étude par l'investigateur ;
- aucun cas de pneumopathie n'a été rapporté.

En ce qui concerne l'hépatotoxicité, 9% des patients sous talazoparib ont eu au moins un événement lié à une hépatotoxicité, versus 20% des patients sous chimiothérapie.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Syndrome myélodysplasique (SMD) / Leucémie aiguë myéloïde (LAM) - Second cancer primitif (autre que SMD/LAM) - Toxicité sur la reproduction et le développement
Informations manquantes	- Utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère

7.3.3 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP.

« Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Talzenna repose sur les données combinées de 494 patients ayant reçu 1 mg de talazoparib par jour dans des études cliniques portant sur des tumeurs solides, dont 286 patients issus d'une étude randomisée de phase III présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER-2 négatif avec des mutations germinales BRCA (gBRCAm) et 83 patients issus d'une étude non randomisée de phase II incluant des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique avec des mutations germinales BRCA.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) chez les patients recevant le talazoparib dans ces études cliniques étaient : fatigue (57,1 %), anémie (49,6 %), nausées (44,3 %), neutropénie (30,2 %), thrombopénie (29,6 %) et céphalées (26,5 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 10 %) du talazoparib étaient : anémie (35,2 %), neutropénie (17,4 %) et thrombopénie (16,8 %).

Des modifications de la dose (réductions ou interruptions) en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 62,3 % des patients recevant Talzenna. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à des modifications de la dose étaient l'anémie (33,0 %), la neutropénie (15,8 %) et la thrombopénie (13,4 %).

Un arrêt définitif en raison d'un effet indésirable est survenu chez 3,6 % des patients recevant Talzenna. La durée médiane d'exposition était de 5,4 mois (intervalle de 0,03 à 61,1). »

Les informations ci-dessous concernent des événements d'intérêt particulier et sont extraites de la rubrique « Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP.

« Myélosuppression

Des cas de myélosuppression, incluant anémie, leucopénie/neutropénie et/ou thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par talazoparib (voir rubrique 4.8 du RCP). Le traitement par talazoparib ne doit pas être débuté tant que le patient n'a pas récupéré d'une toxicité hématologique induite par une thérapie antérieure (\leq grade 1).

Des précautions doivent être prises en vue de surveiller régulièrement les paramètres hématologiques et les signes et symptômes associés à l'anémie, la leucopénie/neutropénie et/ou la thrombopénie chez les patients recevant du talazoparib. En cas de survenue de tels événements, des modifications de dose (réduction ou interruption) sont recommandées (voir rubrique 4.2 du RCP). Une prise en charge symptomatique, avec ou sans transfusion de sang et/ou de plaquettes et/ou administration de facteurs de croissance granulocytaires peut être instaurée en fonction des besoins.

Syndrome myélodysplasique / leucémie aiguë myéloïde

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, 2 cas de SMD/LAM ont été rapportés sur 584 patients atteints de tumeurs solides (0,3 %) traités par talazoparib dans les études cliniques. Les facteurs susceptibles de contribuer au développement d'un SMD/LAM incluent des antécédents de chimiothérapie à base de platine, d'autres agents endommageant l'ADN ou de radiothérapie. L'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. Si un SMD/LAM est confirmé, le traitement par talazoparib doit être arrêté. »

07.4 Données d'utilisation

► Utilisation dans le cadre de l'ATU de cohorte

Depuis le 05/11/2018, TALZENNA est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM le 07/08/2018 dans « *le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine.*

Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie. »

L'indication validée par l'AMM et celle de l'ATU de cohorte ne sont pas strictement superposables¹³, notamment en ce qui concerne les patientes avec résistance aux sels de platine, non éligibles à l'ATUc.

Au 14/05/19, parmi 129 fiches de demande d'accès au traitement, 112 ont été acceptées dans l'ATU de cohorte par le laboratoire PFIZER. L'ATU a pris fin le 21 septembre 2019¹⁴. A la demande de la HAS de disposer du rapport d'ATU, le laboratoire a indiqué que le rapport sera transmis une fois validé par l'ANSM.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TALZENNA (talazoparib) dans le cancer avancé du sein HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 repose principalement sur les données de l'étude EMBRACA de phase III randomisée, en ouvert, contrôlée versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur (capécitabine ou vinorelbine ou éribuline ou gemcitabine) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du talazoparib en termes de survie sans progression.

► Efficacité

L'étude EMBRACA a inclus 431 patients, 287 dans le groupe talazoparib et 144 dans le groupe chimiothérapie. Les patients avaient un cancer du sein HER2- métastatique (94%) avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 documentée. Ils avaient reçu au maximum 3 lignes de chimiothérapie et en médiane une ligne de chimiothérapie antérieure (38% étaient en 1^{ère} ligne, 37% en 2^{ème} ligne, 20% en 3^{ème} ligne et 5% en 4^{ème} ligne). Les traitements antérieurs devaient avoir compris une anthracycline (sauf contre-indication) et un taxane. Bien qu'un traitement antérieur par hormonothérapie n'était pas obligatoire pour les patients hormonodépendants, plus de la moitié (58,5%) des patients RH+ avaient reçu une hormonothérapie au stade avancé. En cas

¹³ Avis n°2019.0041/AC/SEM du collège de la HAS sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale de la spécialité TALZENNA. Avis du 04/07/2019

¹⁴ TALAZOPARIB 0,25mg, gélule. Liste des ATU arrêtées. ANSM www.ansm.sante.fr

de traitement antérieur par sels de platine au stade avancé, les patients ne devaient pas avoir eu de résistance à ce cytotoxique.

La supériorité du talazoparib versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi capécitabine, vinorelbine, éribuline et gemcitabine) a été démontrée sur la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal évalué par un centre de radiologie indépendant) : la médiane de SSP a été de 8,6 mois dans le groupe talazoparib versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une amélioration en valeur absolue de + 3,0 mois (HR = 0,54 IC_{95%} [0,41 ; 0,71] ; p < 0,0001).

En revanche, la supériorité du talazoparib n'a pas été démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : lors de l'analyse intermédiaire, la médiane de SG a été de 22,3 mois dans le groupe talazoparib versus 19,5 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,76 IC_{95%} [0,55 ; 1,06] ; NS). Les résultats de l'analyse finale de la SG sont attendus pour mi-2020.

Dans cette étude réalisée en ouvert, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie. Ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

► Tolérance

Les événements indésirables ont entraîné un arrêt définitif du traitement chez 7,7% (22/286) des patients du groupe talazoparib et chez 9,5% (12/126) du groupe chimiothérapie. La fréquence des événements indésirables de grades 3/4 a été de 67,5% (193/286) dans le groupe talazoparib et de 63,5% (80/126) dans le groupe chimiothérapie.

Les principaux événements indésirables du talazoparib ont été des effets liés à une myélosuppression avec majoritairement l'anémie (rapportée chez 52% des patients du groupe talazoparib vs 18% dans le groupe chimiothérapie) ainsi que la neutropénie (27% vs 30%) et la thrombopénie (16% vs 5,6%). Ces événements indésirables ont fréquemment conduit à des modifications de dose et ont entraîné davantage de transfusions sanguines dans le groupe talazoparib (38% des patients du groupe talazoparib ont reçu une transfusion de globules rouges et 5,6% dans le groupe chimiothérapie).

Un décès relié à un événement indésirable est survenu dans chacun des deux groupes : dans le groupe talazoparib (1/286), il s'agissait des suites d'une maladie veino-occlusive hépatique et dans le groupe chimiothérapie (1/126), d'une septicémie. Un cas de leucémie aiguë myéloïde a été rapporté dans le groupe talazoparib après la date d'analyse de la tolérance. Cinq cas de second cancer primitif ont été notifiés au cours de l'étude, dont 3 dans le groupe talazoparib.

Des données de tolérance complémentaires et au long court sont nécessaires en particulier pour statuer sur le risque de survenue d'un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde et de secondes tumeurs malignes primitives.

► Discussion

Il convient de noter que :

- l'étude a porté sur des patients en situations cliniques variées, notamment en termes de statut des récepteurs hormonaux et de lignes de traitements antérieurs (les patients pouvant être en 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement du stade avancé). En cas de cancer RH+, un traitement antérieur par hormonothérapie était possible mais non obligatoire (conformément aux critères d'inclusion) et il pouvait ou non avoir comporté une thérapie ciblée (tels que les inhibiteurs de la protéine mTOR ou les inhibiteurs CDK4/6).
- bien que cités dans les recommandations européennes¹⁵, les sels de platine ne faisaient pas partie des chimiothérapies laissées au choix de l'investigateur. Par conséquent, faute de comparaison directe aux sels de platine, la place de TALZENNA vis-à-vis de cette option thérapeutique n'est pas connue ;
- les patients ayant eu une résistance à un traitement antérieur par sels de platine pour le cancer du sein au stade avancé ne pouvaient être inclus ; l'efficacité de TALZENNA chez ces patients n'a donc pas été évaluée ;

¹⁵ 3th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2017

- la gestion de la multiplicité des analyses n'a pas concerné l'analyse dans le sous-groupe HER2-/HR-, aucune revendication spécifique ne peut donc être faite dans cette sous-population ;
- des données de tolérance au long cours sont nécessaires, en particulier sur le risque de survenue de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde et de seconds cancers primitifs ;
- seuls les patients avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 pouvaient être inclus ; l'efficacité n'a pas été extrapolée et l'AMM n'a pas été élargie aux mutations somatiques (contrairement aux indications des autres inhibiteurs de PARP validées dans le cancer de l'ovaire).

Au total, compte tenu :

- des données issues d'une étude randomisée en ouvert démontrant un bénéfice modeste du talazoparib par rapport à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine) en termes de survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (gain de 3 mois),
 - de l'absence de différence significative entre le groupe talazoparib et le groupe chimiothérapie lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale,
 - de l'absence de conclusion pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples,
 - du profil de tolérance du talazoparib marqué principalement par une toxicité hématologique,
- il est attendu un impact de TALZENNA uniquement sur la morbidité à ce jour. En conséquence, TALZENNA (talazoparib) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

► Dans l'indication du cancer du sein BRCA muté

Le laboratoire indique qu'aucune étude n'est en cours ou à venir.

► Autre

Deux études de tolérance chez les insuffisants rénaux et hépatiques sont actuellement conduites par le laboratoire :

- NCT02997163 (MDV3800-01) : étude visant à évaluer l'effet de différents degrés d'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique et la tolérance du talazoparib chez les patients atteints d'une tumeur solide. Les résultats devraient être disponibles en 2020.
- NCT02997176 (MDV3800-02) : étude visant à évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique et la tolérance du talazoparib chez les patients atteints d'une tumeur solide. Les résultats devraient être disponibles au 2^{ème} trimestre 2021.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{8,9,10}

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique¹⁶ dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique, du délai avant la rechute, de l'état général du patient et des comorbidités.

¹⁶ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

Jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2- (avec ou sans mutation BRCA) était la suivante :

- **chez les patients ayant un cancer du sein non hormonodépendant (RH-)**, après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard au stade avancé. Plusieurs monochimiothérapies sont utilisées de façon séquentielle : capécitabine ou éribuline ou vinorelbine. La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes représentent d'autres alternatives qui pourront être utilisés en deuxième intention. Selon les recommandations actuelles, la chimiothérapie à base de sels de platine est également une option thérapeutique, notamment en cas de cancer du sein HER2-/RH- avec mutation des gènes BRCA^{8,9,10}. La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas, notamment en cas de facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).
- **chez les patients ayant un cancer du sein hormonodépendant (RH+)**, en cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie. Une autre option thérapeutique est représentée par l'association de l'hormonothérapie à un inhibiteur CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib), ou à un inhibiteur sélectif mTOR (évérolimus). En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des patients ayant un cancer RH-.

Place de TALZENNA dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2-

Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par TALZENNA (talazoparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-.

En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de TALZENNA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de TALZENNA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive.

Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.

Compte tenu du développement concomitant avec LYNPARZA (olaparib) dans cette indication, la place de TALZENNA (talazoparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre TALZENNA (talazoparib) et LYNPARZA (olaparib) sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.

Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de TALZENNA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein métastatique ou localement avancé est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein avancé à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Après traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique et par hormonothérapie en cas d'expression des récepteurs hormonaux (RH+), selon l'éligibilité, il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-, avec mutation germinale des gènes BRCA 1/2 lorsqu'une monochimiothérapie est envisagée (cf. Paragraphe 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du sein localement avancé ou métastatique, HER2-, avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (du fait d'un gain modeste en survie sans progression par rapport à une monochimiothérapie, de l'absence de gain en survie globale à ce jour, de l'absence de donnée démonstrative sur la qualité de vie et du profil de tolérance),
- de la transposabilité qui n'est pas complètement assurée compte tenu du profil des patients inclus dans l'étude pivot et de leurs traitements antérieurs :
 - à la différence du libellé de l'indication d'AMM, il n'était pas requis, selon les critères d'inclusion de l'étude pivot, d'avoir été prétraité par hormonothérapie, si éligibles, en cas de cancer RH+ ;
 - de l'intégration de nouvelles modalités de traitement dans la stratégie thérapeutique, telles que l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à l'hormonothérapie en cas de cancer RH+,
- l'impact sur l'organisation des soins non documenté.

TALZENNA 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 par TALZENNA est important dans l'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'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Tenant compte :

- d'un gain démontré en termes de médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) avec talazoparib versus une monochimiothérapie au choix de l'investigateur mais de pertinence clinique modeste de 3 mois (8,6 mois versus 5,6 mois, HR = 0,54 IC_{95%} [0,41 ; 0,71] ; p <0,0001),
- de l'absence de gain démontré sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire,

- de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,
- du profil de tolérance avec notamment des événements indésirables de grades 3/4 survenus chez 67,5% dans le groupe talazoparib (versus 63,5% dans le groupe chimiothérapie),

la Commission considère que TALZENNA (talazoparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine).

09.3 Population cible

La population cible de TALZENNA correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et ayant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir eu une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

Cette population cible est estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de donnée fiable sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 968 d'après une projection^{17,3} ;
- on estime qu'environ 5 à 10% (2 948 – 5 897) des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique¹⁸ et que 20 à 30% (10 614 – 16 806) des patients diagnostiqués initialement à un stade localisé évolueront vers le stade avancé ou métastatique^{19,20} ;

Selon ces chiffres, le nombre de patients avec un cancer du sein métastatique serait compris entre 13 562 et 22 703 patients par an.

De plus, en prenant en compte les estimations suivantes provenant de la base de données ESME⁷ :

- 76% des cancers du sein métastatiques ont un statut HER2 négatif (parmi la cohorte des 22 451 patients ayant un cancer métastatique, 16 962 ont un statut HER2-) ;
- environ 3% des cancers du sein métastatiques ont été diagnostiqués comme porteurs d'une mutation des gènes BRCA1/2 (sur un total de 16 962 patients ayant un cancer du sein métastatique, la mutation BRCA1/2 a été recherchée dans 2 336 cas et a été positive dans 479 cas).

Sur ces bases, entre 10 307 et 17 254 patients auraient un cancer métastatique et HER2-. Parmi eux, entre 309 et 517 patients auraient un statut BRCA1/2 muté.

Il conviendrait ensuite d'estimer la part des patients préalablement traités par anthracycline et taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique (sauf si non éligibles) et ceux ayant été traités par hormonothérapie antérieure (selon le statut hormonal et l'éligibilité). Des données précises pour faire ces estimations ne sont pas disponibles en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées, notamment en termes de phénotype (HER2-/RH- et HER2+/RH+) et de traitements antérieurs. De ce fait, une estimation précise des patients relevant de l'indication de TALZENNA en première ligne ou au-delà n'est pas possible.

¹⁷ INVS Juillet 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.

¹⁸ Avis de la commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

¹⁹ O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. The oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9.

²⁰ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

Ainsi, la population cible de TALZENNA dans cette indication serait comprise approximativement entre 309 et 517 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 11 décembre 2019
Présentations concernées	<u>TALZENNA 0,25 mg, gélule</u> B/30 (CIP : 34009 301 821 9 2) <u>TALZENNA 1 mg, gélule</u> B/30 (CIP : 34009 301 822 0 8)
Demandeur	Laboratoire PFIZER PFE FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/06/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Agents antinéoplasiques L01XX Autres agents antinéoplasiques L01XX60 talazoparib

Résultats des analyses exploratoires de la SSP en sous-groupes prévues au protocole (Population ITT) :

Figure 4 : Forest Plot de la médiane de survie sans progression selon les sous-groupes (évaluation par le CRI) - EMBRACA

