

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT FINAL TALAZOPARIB 0,25 mg, gélule TALAZOPARIB 1 mg, gélule

Période du 14 novembre 2018 au 20 septembre 2019

I. Introduction

Talazoparib, gélule, 1 mg et 0.25 mg, a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) qui a débuté le 5 novembre 2018, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) 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'ATUc a été arrêtée le 21 septembre 2019 conformément à la notification de l'ANSM. La forme commerciale TALZENNA® (talazoparib) a été mise à disposition des patients conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée le 20 juin 2019 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) 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). 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.* »

Ce rapport décrit les données issues des patients inclus dans cette ATUc :

- les données cliniques et démographiques ont été recueillies du 14 novembre 2018, date de l'inclusion du 1^{er} patient, au 21 septembre 2019, date de fin de l'ATUc ;
- les données de pharmacovigilance ont été recueillies du 14 novembre 2018 au 11 octobre 2019.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques

Entre le 14 novembre 2018 et le 21 septembre 2019, 203 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues, et 180 ont été acceptées dans l'ATU de cohorte par le laboratoire PFIZER®. Parmi ces patients, dix-neuf avaient déjà bénéficié du traitement dans le cadre d'une ATU nominative.

Sur les 180 patients, 174 (97%) étaient des femmes, et l'âge médian était de 51 ans (min : 26 ; max : 86). Le cancer du sein a été diagnostiqué en médiane 5 ans (min : 4 mois ; max : 35 ans) avant l'entrée dans l'ATUc. Des mutations germinales des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont été rapportées chez 88% des

patients. Quatre-vingt-deux patients (46%) présentaient un cancer du sein triple négatif.

Le cancer du sein était métastatique chez 178 patients (99%) lors de l'entrée dans l'ATU. Trente-quatre pourcents (34%) des patients ont reçu une anthracycline et/ou un taxane en traitement néoadjuvant et 53% en adjuvant. Avant d'être traité par le talazoparib, 167 patients (93%) ont reçu au moins une chimiothérapie ou une hormonothérapie au stade métastatique ou localement avancé (le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 2). Le traitement a été initié à la dose de 1mg/jour chez 173 patients et à la dose de 0.75 mg/jour chez 7 patients.

Au 20 septembre 2019, des fiches de suivi ont été reçues pour 87 patients. La durée médiane de suivi sous traitement était de 96 jours. Les principales constantes biologiques sont restées stables pour la majorité des patients au cours du suivi. La posologie a été réduite pour 20 patients en raison de la survenue d'effets indésirables. Des interruptions temporaires de traitement ont été rapportées chez 19 patients. Une évaluation tumorale a été rapportée pour 70 des 87 patients. Cinquante-et-un d'entre eux (73%) ont eu une réponse complète ou partielle (dont 11 réponses complètes). Une progression de la maladie a été rapportée chez 18 (26%) patients.

Par ailleurs, 39 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été saisies, dont 31 en raison d'une progression de la maladie et 5 en raison d'effets indésirables.

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ Données d'intervalle

Sur la nouvelle période couverte par ce rapport (15 mai 2019-11 Octobre 2019), 288 effets indésirables (EI) ont été rapportés chez 93 patients traités par talazoparib dans le cadre de l'ATUc. Parmi ces 288 EI, 126 (43,7%), ont présenté un critère de gravité (EIG). 23 des 126 EIG (18%) étaient inattendus, c'est-à-dire non listés dans le document de référence de l'ATUc (RCP).

Conformément au profil de sécurité connu du talazoparib, la majorité des EIG (89/126 soit 70,6%) a été rapportée dans la classe de système d'organe (SOC) «Affections hématologiques et du système lymphatique». Il est à noter que 5 EIG inattendus ont été rapportés dans la SOC « Infections et Infestations ».

Les autres EIG inattendus observés avec le talazoparib dans le cadre de cette ATUc comprennent notamment une leucémie, un cancer secondaire et six atteintes hépatocellulaires. Les effets « leucémie » et « cancer secondaire » concernent un seul et unique patient.

Six nouveaux cas de décès ont été rapportés au cours de cette seconde période. Pour 4 cas, la cause du décès n'a pas été considérée comme reliée à la prise de talazoparib mais liée à la progression tumorale par le notificateur. Pour les deux autres cas, le notificateur ne s'est pas prononcé sur la relation de causalité entre le décès et la prise de talazoparib. Ces deux cas de décès sont survenus dans un contexte de progression tumorale.

L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies durant cet intervalle n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité.

II.2.b/ Données cumulées

Dans le cadre de l'ATUc, entre le 14 novembre 2018 et le 11 octobre 2019, 322 EI ont été rapportés chez 104 patients traités par talazoparib. Parmi ces 322 EI, 140 (43,5%) ont présenté un critère de gravité (EIG). 28 des 140 EIG (20%) étaient inattendus. Une majorité des effets indésirables a été rapportée dans la SOC «Affections hématologiques et du système lymphatique»: 98 des 140 EIG (70%) et 119

des 322 E l t o t a u x (37%).

Dix cas de décès ont été rapportés dans le cadre de cette ATUc.

L'évaluation des données de sécurité issues de l'ATUc talazoparib disponibles n'a pas conduit à la détection d'un signal de sécurité et à la mise à jour des documents de référence liés au produit.

Conclusion

Les données recueillies dans le cadre de l'ATUc ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du Talazoparib dans l'indication de l'AMM.