

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**20 mars 2019**

*Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019*

***palbociclib*****IBRANCE 75 mg, gélule**

B/21 (CIP : 34009 300 752 72)

**IBRANCE 100 mg, gélule**

B/21 (CIP : 34009 300 752 96)

**IBRANCE 125 mg, gélule**

B/21 (CIP : 34009 300 753 02)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	<b>L01XE33 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible, à la demande de la Commission</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>Traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie<sup>1</sup></b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

<sup>1</sup> L'AMM d'IBRANCE est plus large (cf. paragraphe 3), mais la réévaluation ne concerne que les indications actuellement remboursables de ce médicament.

SMR	<p>▶ <b>Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>En association à un inhibiteur de l'aromatase</u> chez les femmes non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>important</u> en association au létrozole</li> <li>○ <u>insuffisant</u> en association à l'anastrozole ou l'exemestane pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul> </li> <li>- <u>En association au fulvestrant</u> chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) : <u>important</u>.</li> </ul> <p>▶ <b>Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</b></p> <p>Pour rappel et conformément à l'avis antérieur du 3 mai 2017, le service médical rendu d'IBRANCE <u>reste insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</p>
ASMR	<p>▶ <b>Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>En association au létrozole</u></li> </ul> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le gain, déjà démontré, sur la survie sans progression par l'association d'IBRANCE au létrozole par rapport au létrozole seul dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) et</li> <li>- dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé),</li> </ul> <p>la commission considère qu'IBRANCE, en association au létrozole, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole seul en 1ère ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>En association à l'anastrozole ou à l'exemestane</u></li> </ul> <p>Sans objet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>En association au fulvestrant</u></li> </ul> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'analyse finale d'une étude de phase III randomisée, double aveugle (PALOMA 3) démontrant la supériorité de l'ajout d'IBRANCE au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression (gain absolu de 5,4 mois, HR=0,422 IC95% = [0,318 ; 0,560], p&lt;0,0135),</li> <li>- mais l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale (HR=0,814 IC95% = [0,644 ; 1,029], NS),</li> <li>- l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires,</li> <li>- et le surcroît de toxicité marqué par un risque important de myélosuppression, la Commission considère qu'IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</li> </ul> <p>▶ <b>Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</b></p> <p>Sans objet.</p>
ISP	IBRANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

	<p>Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez les femmes ménopausées, IBRANCE représente une option thérapeutique, en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au létrozole en tant que traitement de 1ère ligne en cas de diagnostic au stade avancé ou de progression tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). Les associations à l'anastrozole ou à l'exemestane, n'ont en revanche pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique documentant leur efficacité et leur tolérance.</li> <li>- au fulvestrant en tant que traitement de 1ère ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2ème ligne et plus. Le fulvestrant dispose désormais d'une indication chez les femmes ménopausées naïves d'hormonothérapie. Dans cette indication, l'association au palbociclib n'a pas été évaluée et n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.</li> </ul>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de l'ajout systématique d'un inhibiteur des CDK 4/6 à l'hormonothérapie, dès la première ligne métastatique, compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie et au vu du surcroît d'événements indésirables, notamment d'une toxicité hématologique avec IBRANCE. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.</p> <p>Si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à l'hormonothérapie est envisagée, le choix entre IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib) sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacune de ces trois spécialités.</p> <p>La prise en charge des effets indésirables hématologiques associés à l'utilisation d'IBRANCE peut nécessiter des réductions de dose voire des interruptions temporaires ou définitives du traitement (cf. paragraphe 4). Conformément aux préconisations du RCP, la Commission souligne qu'une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par IBRANCE et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques. Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois, avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques. Une numération absolue des neutrophiles (NAN) <math>\geq 1\ 000/\text{mm}^3</math> et une numération plaquettaire <math>\geq 50\ 000/\text{mm}^3</math> sont recommandées pour recevoir IBRANCE.</p> <p>Il est rappelé, qu'en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association d'IBRANCE à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>La Commission souhaite disposer des données de survie globale de l'étude PALOMA2 dès que son analyse finale sera réalisée et afin de permettre la réévaluation de l'association IBRANCE/létrozole.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	09/11/2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale.  IBRANCE a fait l'objet d'une ATU de cohorte entre le 20/11/2015 et le 16/01/2017.
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine kinase L01XE33 palbociclib

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible d'IBRANCE (palbociclib) à la demande de la Commission.

Le palbociclib est un inhibiteur réversible des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 susceptible de réduire la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire

Pour rappel, IBRANCE a l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase
- en association au le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP).

Il est précisé que chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).

Dans son avis d'inscription en date du 3 mai 2017, la Commission a considéré que le SMR d'IBRANCE était important uniquement :

- chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2-,
- sans atteinte viscérale symptomatique,
- en association à un inhibiteur de l'aromatase ou
- en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Dans ces situations, la Commission a attribué une ASMR mineure (IV) à IBRANCE par rapport au létrozole ou au fulvestrant seuls.

En revanche, chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteintes viscérales symptomatiques, le SMR a été considéré comme insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Contrairement à l'avis rendu par la Commission pour KISQALI en date du 31/01/2018 et pour VERZENIOS en date du 12/12/2018 (cf. Tableau 1), la Commission a considéré que le SMR de l'association du palbociclib à un inhibiteur de l'aromatase (letrozole, anastrozole ou exemestane) était important sans différencier les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdien (exemestane) des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole). La Commission a considéré que KISQALI (ribociclib) en association à l'anastrozole ou à l'exemestane et que VERZENIOS en association à l'exemestane n'ont pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- en première ligne métastatique, chez la femme ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié ces associations.

**Tableau 1 : Comparaison des indications et des SMR des inhibiteurs des CDK 4 et 6 dans le cancer du sein RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (selon l'AMM et les avis de la commission de la transparence)**

	En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien*		En association au fulvestrant			
	En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 <sup>ère</sup> ligne ou plus : - en 1 <sup>ère</sup> ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou - en 2 <sup>ème</sup> ligne (chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé)	
	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées
IBRANCE <i>palbociclib</i>	<b>SMR important</b>	SMR insuffisant	Pas d'AMM		<b>SMR important</b>	SMR insuffisant
KISQALI <i>ribociclib</i>	<b>SMR important</b>	en cours d'évaluation par la CT	en cours d'évaluation par la CT			
VERZENIOS <i>abémaciclib</i>	<b>SMR important</b>	SMR insuffisant	SMR insuffisant		<b>SMR important</b>	SMR insuffisant

\* SMR insuffisant : en association à l'exémestane ou en association à l'anastrozole pour KISQALI

L'avis d'inscription reposait principalement sur deux études cliniques de phase III, randomisée, double aveugle : PALOMA-2 (en association au létrozole) et PALOMA-3 (en association au fulvestrant).

Les données de survie sans progression (critère de jugement principal) étaient disponibles, mais les données de survie globale (critères secondaires de jugement hiérarchisés) n'étaient pas encore matures. En 2018, les données de survie globale de l'étude PALOMA-3 ont été publiées. Faisant suite à l'évaluation récente de deux autres médicaments de la même classe pharmacologique (KISQALI et VERZENIOS) et sur la base de ces nouvelles données, la Commission a souhaité réévaluer ce médicament. Cette réévaluation ne concerne pas les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez lesquelles le SMR d'IBRANCE reste insuffisant.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« IBRANCE est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH). »

Indication remboursable (cf. avis d'inscription du 3 mai 2017) :

Traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

## 04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 125 mg de palbociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement (schéma 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours. Le traitement par IBRANCE doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. [...] »

### *Ajustements posologiques*

Une modification de la posologie d'IBRANCE est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter des interruptions temporaires/reports de dose, et/ou des réductions posologiques, ou des interruptions définitives de traitement, conformément au tableau des réductions posologiques présenté dans les Tableaux 1, 2 et 3 (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

**Tableau 1. Modifications posologiques d'IBRANCE recommandées en cas d'effets indésirables**

Niveau posologique	Dose
Dose recommandée	125 mg/jour
Première réduction posologique	100 mg/jour
Deuxième réduction posologique	75 mg/jour*

\* Si une réduction posologique supplémentaire en dessous de 75 mg/jour est nécessaire, interrompre le traitement.

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par IBRANCE et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques.

Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois, avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques.

Une numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  et une numération plaquettaire  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  sont recommandées pour recevoir IBRANCE.

**Tableau 2. Modifications posologiques d'IBRANCE et prise en charge – Toxicités hématologiques**

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3 <sup>a</sup>	<p><u>Jour 1 du cycle:</u> Suspendre IBRANCE, jusqu'à une récupération à un grade <math>\leq 2</math>, et répéter la surveillance de la numération formule sanguine une semaine plus tard. Après récupération à un grade <math>\leq 2</math>, instaurer le prochain cycle à la même dose.</p> <p><u>Jour 15 des 2 premiers cycles:</u> En cas de grade 3 au Jour 15, poursuivre IBRANCE à la dose actuelle pour terminer le cycle et répéter la surveillance de la numération formule sanguine au Jour 22. En cas de grade 4 au Jour 22, voir les recommandations de modifications posologiques pour le grade 4 ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération prolongée (&gt; 1 semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante au Jour 1 des cycles ultérieurs.</p>
Grade 3 NAN <sup>b</sup> ( $< 1\ 000$ à $500/\text{mm}^3$ ) + Fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection	A tout moment : Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 4 <sup>a</sup>	A tout moment : Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0.

NAN = numération absolue des neutrophiles ; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables) ; LIN = limite inférieure de la normale

- a. Le tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques hormis la lymphopénie (sauf si associée à des événements cliniques, par exemple, infections opportunistes).  
b. NAN : Grade 1 : NAN  $< \text{LIN} - 1\ 500/\text{mm}^3$  ; Grade 2 : NAN  $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$  ;  
Grade 3 : NAN  $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$  ; Grade 4 : NAN  $< 500/\text{mm}^3$ .

»

## 05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 968 nouveaux cas par an en 2017, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer<sup>2,3</sup>.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>4</sup>. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)<sup>4 5 6</sup>.

<sup>2</sup> Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

<sup>3</sup> Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, 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.

<sup>4</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>5</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann of Oncol* 2018; 29: 1634–57

<sup>6</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 1.2019. Mars 2019

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie<sup>5 6</sup>.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois<sup>5 6</sup>. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE, palbociclib, KISQALI, ribociclib ou VERZENIOS, abémaciclib) est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1<sup>ère</sup> ligne au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes non pré-traitées par hormonothérapie.

En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE, palbociclib, ou VERZENIOS, abémaciclib), tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

Faute de données suffisantes et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (qui relève de la chimiothérapie), il est rappelé que l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 n'est pas recommandée par la Commission chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme<sup>7</sup>.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, dont l'efficacité a été démontrée en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie sans bénéfice en survie globale à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique. .

---

<sup>7</sup> Cf. avis de transparence du 03/05/2017 pour IBRANCE, du 31/01/2018 pour KISQALI et du 12/12/2018 pour VERZENIOS

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'IBRANCE sont les traitements recommandés chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans les situations suivantes :

- en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé, ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans maladie de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante),
- en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (progression pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante), ou en deuxième ligne métastatique ou plus après une première ligne d'hormonothérapie.

#### 6.1.1 En association à un inhibiteur de l'aromatase : en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en monothérapie</b>						
<b>ARIMIDEX</b> (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	13/09/2000	Important	ASMR V par rapport au tamoxifène	Oui
			07/10/2015 (RI**)	Important	Non applicable	
<b>FEMARA</b> (létrozole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	Non	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	05/01/2005	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène	Oui
			02/12/2015 (RI**)	Important	Non applicable	
<b>Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6</b>						
<b>létrozole en association au KISQALI</b> (ribociclib) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Oui	Traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase	31/01/2018 (Inscription)	en association au létrozole en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :	L'ajout de KISQALI au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien	En cours

				<u>Important</u>	<p>(létrazole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au letrozole par rapport au letrozole seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois),</li> <li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au letrozole seul,</li> <li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul,</li> <li>- une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée.</li> </ul>	
<p><b>létrazole ou anastrozole en association au VERZENIOS (abemaciclib)</b> <i>Lilly France</i></p>	Non	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase [...] comme hormonothérapie en première intention [...]	12/12/2018 (Inscription)	Important	<p>L'ajout de VERZENIOS au létrazole ou à l'anastrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au létrazole ou à l'anastrozole par rapport à létrazole ou anastrozole seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un</li> </ul>	Oui

					<p>gain absolu de 13,4 mois (28,2 versus 14,8 mois) en première ligne métastatique (environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute tardive dont la majorité après 24 mois),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au létrozole ou à l'anastrozole seuls,</li> <li>- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,</li> <li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence d'environ 62% versus 24% avec le fulvestrant seul,</li> <li>- le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés</li> </ul>	
<b>Anti-estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FARESTON</b> (torémifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	21/09/2016 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FASLODEX</b> (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour	AMM du 25/07/2017	(en cours d'évaluation par la CT)		

		les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie.				
--	--	---	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM comme hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> intention, l'association de VERZENIOS au fulvestrant n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent car la Commission a considéré que le SMR est insuffisant en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables non établi.

### 6.1.2 En association au fulvestrant : en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus après une première ligne d'hormonothérapie

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)</b>						
<b>AROMASINE</b> (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	11/10/2017 (RI**)	Important	Avis du 10/05/2000 : ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE	Oui
<b>Anti-estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FASLODEX</b> (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u>	13/10/2004	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	

Inhibiteurs de protéine kinase						
<b>Exemestane en association à AFINITOR***</b> (everolimus) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.	01/04/2015 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.  <i>En cours de réévaluation</i>	Oui
<b>fulvestrant en association au VERZENIOS</b> (abémaciclib) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-chez les femmes ménopausées : - en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	12/12/2018 (Inscription)	Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u>	ASMR V dans la stratégie prenant en compte - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul, - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades $\geq 3$ notés avec une fréquence d'environ 62% versus 24% avec le fulvestrant seul, - le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; \*\*RI : renouvellement de l'inscription ; \*\*\* : en cours de réévaluation par la Commission

L'association du fulvestrant en association au KISQALI est en cours d'évaluation par la Commission.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités dans les tableaux indication par indication.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les informations relatives à la prise en charge d'IBRANCE au Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Italie et Espagne telles que soumises par le laboratoire sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	(décembre 2016)	
Belgique	Oui	
Italie	(décembre 2017)	
Espagne	Oui (novembre 2017)	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	3 mai 2017 (inscription)
<b>Indication</b>	<p>traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;</li> <li>- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1).</li> </ul> <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).</p>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>Important dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.</p> <p>Insuffisant chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	<p><u>Chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</u></p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au létrozole (+10,3 mois) ou au fulvestrant chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (+5,4 mois),</li> <li>- et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études,</li> </ul> <p>La Commission considère qu'IBRANCE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole ou au fulvestrant dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées.</p> <p><u>Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</u></p> <p>Sans objet.</p>

### 09.1 Efficacité

Les données suivantes seront détaillées dans cet avis de réévaluation :

- étude PALOMA-2<sup>8</sup> : une analyse de suivi de la survie sans progression non prévue au protocole issue de l'étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par letrozole réalisée chez des patientes ménopausées non traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Les résultats issus de l'analyse principale de la survie sans progression ont déjà été analysés par la Commission dans l'avis d'inscription et sont rappelés ci-dessous.
- étude PALOMA-3<sup>9,10</sup> : l'analyse finale de la survie globale prévue au protocole de l'étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant, réalisée chez 521 patientes ménopausées ou pré/péri-ménopausées en rechute ou progression après une hormonothérapie. Les résultats issus du critère de jugement principal (survie sans progression) ont déjà été analysés par la Commission dans l'avis d'inscription et sont également rappelés ci-dessous.
- une publication correspondant à l'analyse de qualité de vie de l'étude PALOMA-2<sup>11</sup>, déjà analysée par la Commission et rappelée dans le paragraphe 9.2.1.
- les données issues du dernier rapport d'ATU ainsi qu'une publication rapportant les données d'une cohorte monocentrique de patientes traitées dans le cadre de l'ATU<sup>12</sup>. Ces données sont détaillées dans le paragraphe 9.4.1.
- les résultats issus d'une étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis<sup>13</sup>, détaillés au paragraphe 9.4.2.

Par ailleurs, les données suivantes ne seront pas détaillées dans cet avis :

- étude PALOMA-1<sup>14</sup> de phase II, randomisée, ouverte, ayant comparé l'association palbociclib/létrozole versus létrozole seul chez 165 patientes ménopausées non traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Cette étude déjà analysée par la Commission dans l'avis d'inscription ne sera pas rappelée en raison de son caractère peu informatif par rapport aux autres données disponibles ;
- une publication correspondant à une analyse groupée des sous-groupes de patientes ayant une atteinte viscérale dans les études PALOMA 2 et PALOMA 3<sup>15</sup> en raison de la faiblesse méthodologique de cette analyse (analyses post-hoc, hétérogénéité des patientes selon l'étude).

<sup>8</sup> Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36

<sup>9</sup> Turner NC et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-19

<sup>10</sup> Turner NC et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425-39

<sup>11</sup> Rugo HS et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018; 29: 888-94

<sup>12</sup> De Rusquec et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 168: 559-66

<sup>13</sup> Taylor Strokes G et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast*. 2019; 43: 22-27

<sup>14</sup> Finn RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35

<sup>15</sup> NC Turner et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol*. 2018 Mar; 29: 669-80

## **9.1.1 En association au létrozole (PALOMA 2) : en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante**

### **9.1.1.1 Méthode (rappel de l'avis du 3 mai 2017)**

Il s'agit d'une étude de supériorité, de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par létrozole chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- non traité au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique.

Les patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (éligibles à la chimiothérapie) ainsi que les patientes ayant une rechute au cours d'un traitement (néo)adjuvant par inhibiteur de l'aromatase ou dans les 12 mois suivant sa fin n'ont pas été incluses dans cette étude.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans progression évaluée par l'investigateur et la survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les autres critères de jugement étaient à visée exploratoire.

### **9.1.1.2 Caractéristiques des patientes**

Un total de 666 patientes a été inclus dans cette étude : 444 dans le groupe palbociclib et 222 dans le groupe placebo.

Les patientes étaient âgées de 62 ans en médiane et avaient une maladie d'emblée métastatique dans 33% des cas, ayant progressé au cours du traitement (néo)adjuvant ou dans les 12 mois suivant sa fin dans 20% des cas ou ayant progressé plus de 12 mois après l'arrêt du traitement (néo)adjuvant dans 51% des cas. Environ 49% des patientes avaient une atteinte viscérale non symptomatique.

### **9.1.1.3 Rappel des données d'efficacité déjà évaluées (cf. avis du 03/05/2017)**

#### **► Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP)**

L'analyse finale a été réalisée après un suivi médian d'environ 22 mois (extraction de la base le 26/02/2016). A cette date, la médiane de SSP estimée par l'investigateur a été de 24,8 mois IC<sub>95%</sub> [22,1 ; NE] dans le groupe palbociclib/létrozole et de 14,5 mois IC<sub>95%</sub> [12,9 ; 17,1] dans le groupe létrozole seul, soit un gain absolu de 10,3 mois en faveur de l'ajout du palbociclib au létrozole seul: HR=0,576 IC<sub>95%</sub> [0,463 ; 0,718] p<0,000001(< au seuil prévu de 0,00135).

Lorsque analysée par un comité indépendant (analyse secondaire), la médiane de SSP a également été plus longue dans le groupe palbociclib/létrozole que dans le groupe létrozole seul (30,5 mois versus 19,3 mois, HR=0,653 IC<sub>95%</sub> [0,505 ; 0,844], p=0,0005).

#### **► Critère secondaire de jugement hiérarchisé : survie globale**

Seuls les résultats issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée au moment de l'analyse finale de la SSP étaient disponibles. Cette analyse a été effectuée après l'observation de 133 décès (soit 34% du nombre d'événements attendus pour l'analyse finale). A cette date, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur ce critère : 95 décès (21%) étaient survenus dans le groupe palbociclib/létrozole et 38 décès (17%) étaient survenus dans le groupe létrozole.

### 9.1.1.4 Actualisation des données

A la demande du laboratoire, certaines données ont été masquées.

#### ► Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP)

Le laboratoire a déposé des analyses de suivi non prévues au protocole de la survie sans progression réalisées le 31/05/2017. Ces analyses ont une visée descriptive, l'analyse finale de la SSP étant celle du 26/02/2016.

Cette analyse réalisée avec un recul supplémentaire est cohérente avec l'analyse principale avec une médiane de 27,6 mois IC<sub>95%</sub> [22,4 ; 30,3] dans le groupe palbociclib/létrozole et de 14,5 mois IC<sub>95%</sub> [12,3 ; 17,1] dans le groupe létrozole.

#### ► Critère secondaire de jugement hiérarchisé : survie globale

L'analyse finale n'est pas disponible à ce jour.

#### ► Autres critères de jugement secondaires (à visée exploratoire)

Les résultats actualisés en termes de pourcentage de réponse globale (réponses complètes + réponses partielles) et de durée médiane de la réponse sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : pourcentage de réponse globale et durée médiane de réponse

Palbociclib + Letrozole N=444	Létrozole + Placebo N=222	OR [IC <sub>95%</sub> ]
<b>Taux de réponse objective, investigateur (maladie mesurable ou non mesurable)</b>		
43,7% (dont 41,2% réponse partielle)	34,7% (dont 32,4% réponse partielle)	1,497 [1,052 ; 2,145]
<b>Taux de réponse objective, investigateur (maladie mesurable)</b>		
57,4% (dont 54,1% de réponse partielle)	44,4% (dont 42,1% de réponse partielle)	1,682 [1,140 ; 2,477]
<b>Durée de réponse, investigateur (maladie mesurable ou non mesurable)</b>		
27,7 mois	20,9 mois	-
<b>Durée de réponse, investigateur (maladie mesurable)</b>		
27,7 mois	20,9 mois	-

#### ► Critère post-hoc : traitements ultérieurs

Le laboratoire a également déposé des données exploratoires (*post-hoc*) afin d'évaluer le temps jusqu'à instauration d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et le temps jusqu'à initiation d'une chimiothérapie :

- la troisième ligne de traitement (SSP 1 + SSP 2) a été débutée 38,8 mois IC<sub>95%</sub> [34,4 ; NE] après la randomisation dans le groupe palbociclib/létrozole versus 28,8 mois IC<sub>95%</sub> [25,7 ; 33,5] dans le groupe létrozole seul ;
- la chimiothérapie a été initiée 40,4 mois IC<sub>95%</sub> [34,7 ; 47,3] après la randomisation dans le groupe palbociclib/létrozole versus 29,9 mois IC<sub>95%</sub> [25,6 ; 35,1] dans le groupe létrozole seul.

S'agissant de données post-hoc, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de cette analyse descriptive.

## **9.1.2 En association au fulvestrant (PALOMA 3) : en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus après une première ligne d'hormonothérapie**

### **9.1.2.1 Méthode**

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez des patientes ménopausées ou pré/péri-ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- avancé ou métastatique en rechute ou progression après une hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause un traitement par goséréline était associé. Plus particulièrement le protocole prévoyait d'inclure :

- des patientes ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase si ménopausée ou par tamoxifène si non ménopausée, ou
- des patientes ayant progressé pendant ou dans le mois suivant la fin d'un traitement, par inhibiteur de l'aromatase si ménopausée ou par tamoxifène si non ménopausée, reçu pour le traitement de leur maladie métastatique ou avancée,
- une ligne de chimiothérapie reçue pour le traitement de leur maladie localement avancée ou métastatique après une hormonothérapie était autorisée, en revanche les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de cette étude

### **9.1.2.2 Caractéristiques des patientes incluses**

Un total de 521 patientes a été inclus dans cette étude : 347 dans le groupe palbociclib et 174 dans le groupe placebo. Les patientes étaient âgées de 57 ans en médiane et plus de 79% étaient ménopausées.

Les patientes de l'étude PALOMA-3 étaient très hétérogènes en termes de lignes de traitement reçues : 24,8% étaient en 1<sup>ère</sup> ligne, 38,8% étaient en 2<sup>ème</sup> ligne et 36,4% étaient en 3<sup>ème</sup> ligne et plus.

### **9.1.2.3 Rappel des données d'efficacité déjà analysées (cf. avis du 3 mai 2017)**

Les résultats disponibles lors de l'avis précédent correspondaient à ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole devenue analyse principale (extraction de la base au 05/12/2014 après un suivi médian de 5,6 mois).

#### **► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur**

Dans l'analyse principale, la médiane de SSP analysée par l'investigateur a été de 9,2 mois IC<sub>95%</sub> [7,5 ; NE] dans le groupe palbociclib/fulvestrant et de 3,8 mois IC<sub>95%</sub> [3,5 ; 5,5] dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant : HR=0,422 IC<sub>95%</sub> [0,318 ; 0,560] p<0,000001 (< au seuil prévu de 0,00135).

Les médianes de SSP ont également été analysées par un comité de relecture indépendant. Bien que cohérents avec ceux de l'analyse principale, ces résultats n'ont pas été détaillés car n'ayant porté que sur 40% des patientes incluses.

Deux analyses supplémentaires et non prévues au protocole de la SSP ont été réalisées avec un suivi médian de 8,9 mois (extraction au 16/03/2015) et de 15 mois (extraction au 23/10/2015). Ces analyses exploratoires sont cohérentes avec ceux de l'analyse principale (non détaillées dans cet avis).

#### **► Critère secondaire de jugement hiérarchisé : survie globale**

Dans l'avis d'inscription, seule une analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée au moment de l'analyse principale de la SSP était disponible. Cette analyse non mature suggérait l'absence de différence entre les deux groupes sur ce critère de jugement. A cette date 112 décès étaient survenus dans l'étude : 71 (20,5%) dans le groupe palbociclib et 41 (23,6%) dans le groupe placebo.

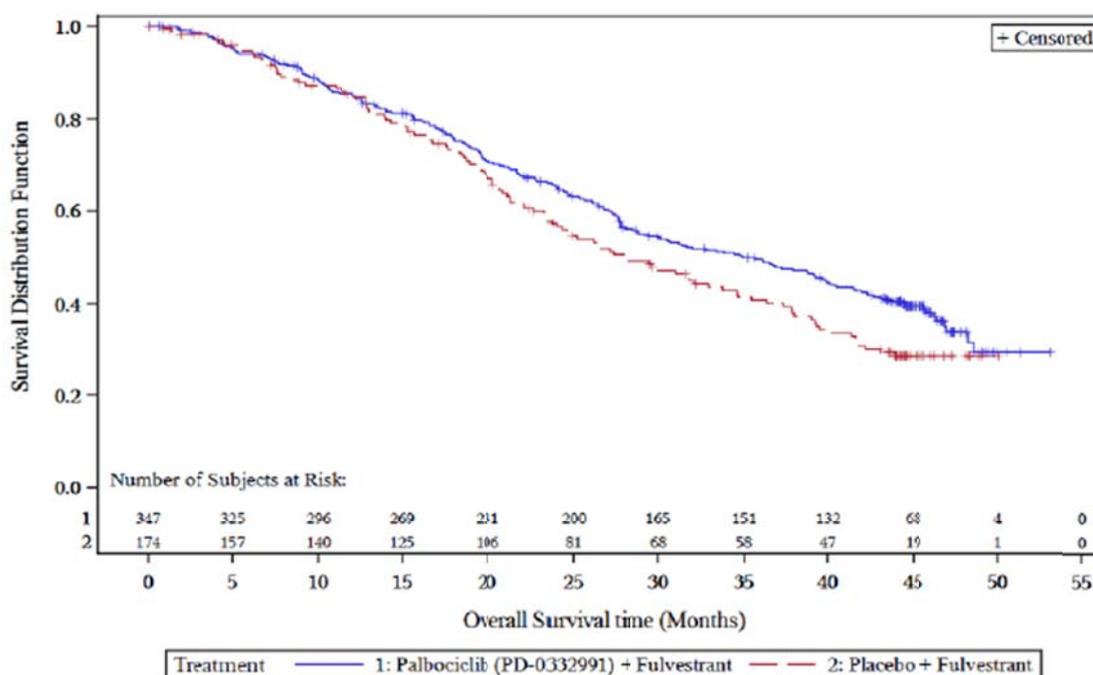
### 9.1.2.4 Nouvelles données

#### ► Analyse finale de la survie globale (critère secondaire de jugement hiérarchisé)

Conformément au protocole, qui prévoyait un maintien du double aveugle et un contrôle du risque alpha pour ce critère de jugement, l'analyse finale a été réalisée en avril 2018 après que 57,9% des patientes du groupe palbociclib/fulvestrant et 62,6% des patientes du groupe fulvestrant seul soient décédés.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur ce critère de jugement, la médiane de survie globale a été de 34,9 mois IC<sub>95%</sub> [28,8 ; 40,0] dans le groupe palbociclib/fulvestrant versus 28,0 mois IC<sub>95%</sub> [23,6 ; 34,6] dans le groupe fulvestrant seul, HR= 0,814 IC<sub>95%</sub> [0,644 ; 1,029], NS, cf. figure 1.

Figure 1: survie globale (analyse finale)



### 9.1.3 En association à l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien)

L'AMM a validé par extrapolation l'association du palbociclib à tout inhibiteur de l'aromatase :

- non stéroïdien : letrozole ou anastrozole,
- stéroïdien (exemestane).

Conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude PALOMA 2 (réalisée en association au létrozole), cette indication correspond au traitement de première ligne au stade avancé (patientes naïves de traitement pour la maladie localement avancée ou métastatique) chez les femmes ménopausées dans deux situations :

- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou
- en cas de rechute tardive (une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement (néo)adjuvant par inhibiteur de l'aromatase et la rechute au cours du traitement (néo)adjuvant était un critère de non inclusion).

Dans ces situations, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (letrozole ou anastrozole) sont utilisés préférentiellement. En revanche, comme le fulvestrant, l'exemestane est une option de traitement :

- pour les rechutes précoces en première ligne métastatique (période sans maladie inférieure à 12 mois après l'arrêt du traitement adjuvant) ou
- en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique.

Dans les indications de l'AMM, aucune donnée clinique en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'est disponible.

## 09.2 Données de qualité de vie

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée dans le cadre de cette procédure de réévaluation. Les données de qualité de vie issues des deux études cliniques pivots (PALOMA 2 et PALOMA 3) ont été détaillées dans l'avis d'inscription du 3 mai 2017 et sont rappelées ci-dessous. En raison du caractère exploratoire de ces analyses, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution.

### 9.2.1 PALOMA 2

Deux questionnaires ont été utilisés pour comparer la qualité de vie des patientes de cette étude :

- le questionnaire spécifique du cancer du sein FACT-B (score de 0 à 164 points)
- le score générique EQ-5D (score index maximal =1).

Au total, les analyses disponibles<sup>11</sup> suggèrent l'absence de différence en termes de qualité de vie entre les deux groupes :

- questionnaire FACT-B : le score final dans le groupe palbociclib/létrozole a été de 103,4 IC<sub>95%</sub> [102,1 ; 104,7] et de 103,7 IC<sub>95%</sub> [101,9 ; 105,6] dans le groupe létrozole seul ;
- questionnaire EQ-5D : le score index final dans le groupe palbociclib/létrozole a été de 0,74 IC<sub>95%</sub> [0,72 ; 0,75] et de 0,71 IC<sub>95%</sub> [0,69 ; 0,73] dans le groupe létrozole seul,

### 9.2.2 PALOMA 3

Deux questionnaires ont été utilisés pour comparer la qualité de vie des patientes de cette étude :

- le questionnaire spécifique aux cancers (mais non spécifique aux cancers du sein) EORTC-QLQ-C30 (score de 0 à 100 points)
- le questionnaire générique EQ-5D (score index maximal =1) :

Les résultats de ces analyses sont les suivantes :

- questionnaire EORTC-QLQ-C30 : le score final dans le groupe palbociclib/fulvestrant a été de 66,1 IC<sub>95%</sub> [64,5 ; 67,7] et de 63,0 IC<sub>95%</sub> [60,6 ; 65,3] dans le groupe fulvestrant seul, soit une différence de 3,1 points IC<sub>95%</sub> [0,3 ; 6,0] sur une échelle allant de 0 à 100 points en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant,
- questionnaire EQ-5D : le score final dans le groupe palbociclib/fulvestrant a été de 0,74 IC<sub>95%</sub> [0,72 ; 0,76] versus 0,70 IC<sub>95%</sub> [0,67 ; 0,73] dans le groupe fulvestrant seul, soit une différence de 0,037 (IC<sub>95%</sub> [0,00 ; 0,07]) en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant.

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Données issues des essais cliniques

#### 9.3.1.1 Rappel des données déjà évaluées

Les données de tolérance des études cliniques PALOMA-2 (en association au létrozole) et PALOMA-3 (en association au fulvestrant) issues des analyses principales ont été décrites dans l'avis d'inscription du 3 mai 2017. Les principaux résultats sont rappelés dans les tableaux ci-dessous.

## ► Etude PALOMA 2

Tableau 3 : données de tolérance de l'étude PALOMA-2 (extraction du 26/02/2016)

	Groupe létrazole + palbociclib N=444	Groupe létrazole + placebo N=222
au moins un EI	439 (98,9)	212 (95,5)
au moins un EI grave	87 (19,6)	28 (12,6)
au moins un EI de grade ≥3	354 (79,8)	60 (27,0)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (palbociclib ou placebo)	41 (9,2)	12 (5,4)

## ► PALOMA 3

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude PALOMA-3

	Groupe fulvestrant + palbociclib N=345*	Groupe fulvestrant + placebo N=172*
Au moins un EI	337 (97,7)	153 (89,0)
Au moins un EI grave	33 (9,6)	24 (14,0)
Au moins un EI de grade ≥3	245 (71,0)	33 (19,2)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (palbociclib ou placebo)	13 (3,8)	7 (4,1)

\* deux patients de chaque groupe sortis de l'étude avant de recevoir la 1<sup>ère</sup> dose de traitement ne sont pas comptabilisés pour l'analyse de la tolérance

### 9.3.1.2 Actualisation des données

## ► PALOMA 2

Une analyse complémentaire réalisée lors de l'extraction de la base en mai 2017 et portant sur les EI les plus fréquents est résumée dans le tableau 4 ci-dessous. Ces données complémentaires confirment la fréquence élevée d'EI hématologiques : neutropénie (81,8%), leucopénie (40,3%) et anémie (26,4%). Parmi les EI non hématologiques les infections (62,6%) et les stomatites (31,5%) étaient les plus fréquemment rapportés dans le groupe palbociclib.

Tableau 5 : données actualisées issues de l'étude PALOMA 2

	Palbociclib + Letrozole (n = 444)				Letrozole + Placebo (n=222)			
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tout EI %	99,1	64,0	15,3	2,7	95,9	25,7	2,7	1,8
<b>EI hématologiques</b>								
Neutropénie	81,8	57,4	11,7	0	6,3	0,9	0,5	0
Leucopénie	40,3	24,3	0,9	0	2,3	0	0	0
Anémie	26,4	5,6	0,2	0	9,5	1,8	0	0
Thrombocytopénie	19,6	1,4	0,2	0	1,4	0	0	0
<b>EI non hématologiques</b>								
Infection	62,6	6,5	0,9	0,2	45,0	3,2	0	1,4
Stomatite	31,5	1,1	0	0	14,9	0	0	0
Rash	19,8	0,9	0	0	12,6	0,5	0	0
Hyperglycémie	3,6	0,7	0	0	7,7	0,9	0	0
Embolie pulmonaire	1,6	1,1	0,2	0,2	2,3	1,4	0,5	0,5

## ► PALOMA 3

Dans le dossier de réévaluation fourni par le laboratoire à la demande de la HAS, le laboratoire n'a pas fourni de données actualisées.

### 9.3.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ), rapportés chez les patients recevant du palbociclib au cours d'études cliniques randomisées ont été les suivants : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, alopecie et diarrhée. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) liés au traitement par palbociclib ont été les suivants : neutropénie, leucopénie, anémie, fatigue, infections, et élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

### 9.3.3 Données issues du PSUR

Depuis la première autorisation du palbociclib en février 2015, le laboratoire a estimé que 124 830 patients avaient été exposés à ce médicament dans le monde. Pendant la période couverte par le dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) déposé pour cette réévaluation déclaration allant du 3 août 2017 au 2 février 2018, il a été estimé que 38 338 patients ont été exposés au palbociclib dans le monde. Ce dernier PSUR n'a pas conduit à l'identification de nouveau risque.

Concernant le risque important de myélosuppression induit par palbociclib, sur cette période considérée, 2 259 cas ont été rapportés au laboratoire. Ces événements indésirables ont notamment conduit à des arrêts temporaires de dose (38%), des doses réduites de traitement (25%) ou un arrêt définitif du palbociclib (11%).

Par ailleurs, une enquête de pharmacovigilance va être ouverte pour le palbociclib en France en Octobre 2018<sup>16</sup>.

### 9.3.4 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Myélosuppression (neutropénie, anémie, thrombopénie)
<b>Risques importants potentiels</b>	Allongement du QT Pneumonie
<b>Manque d'information</b>	Patients de sexe masculin Utilisation à long terme

## 09.4 Données d'utilisation

### 9.4.1 Données issues de l'ATU

#### 9.4.1.1 Données globales

IBRANCE a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte entre le 20/11/2015 et le 16/01/2017 dans l'indication : « en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique RH positif HER2 négatif chez la femme :

- ménopausée,
- ayant reçu un traitement préalable ayant inclus un anti-aromatase et, sauf en cas d'intolérance, l'everolimus,
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,

<sup>16</sup> Compte rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 10/04/2018, page 21/21, [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/93be183239ff8bf37273ea4ec59c2bc0.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/93be183239ff8bf37273ea4ec59c2bc0.pdf)

- ne pouvant pas être incluse dans un essai clinique en cours,
- en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. »

L'ATU de cohorte a été validée dans une situation plus restrictive que celles évaluées dans le cadre de l'étude PALOMA 3 en association au fulvestrant puisque les patientes devaient être précédemment traitées par everolimus pour relever de cette ATU.

Au total, au total 1 679 patientes ont reçu un traitement par palbociclib dans le cadre de l'ATU de cohorte. Les données issues de l'ATU de cohorte sont difficilement interprétable dans la mesure où seules 767 fiches d'initiation de traitement ont été reçues par l'ANSM.

Dans le cadre de cette demande de réévaluation, le laboratoire a déposé les données de tolérance issues de la dernière période de l'ATU allant du 13 juillet 2016 au 15 janvier 2017. Sur cette période 966 patients ont été incluses dans la cohorte, et les fiches d'initiation au traitement ont été complétées pour 491 d'entre elles. Leur moyen était de  $63,6 \pm 11,2$  ans. Le délai moyen entre la date du diagnostic de la maladie localement avancée ou métastatique et la date de demande d'accès au traitement était de  $4,7 \pm 3,8$  ans et le délai moyen depuis le premier diagnostic du cancer du sein était de  $11,5 \pm 7,8$  ans. Environ 94% des patientes avaient un statut ECOG de 0 ou 1.

Parmi les patientes évaluables à la fin du 1<sup>er</sup> cycle, 64,9% des patientes avaient un taux de polynucléaire anormal et un arrêt temporaire ou une diminution de dose a été rapporté 33,1% des patientes. Au-delà du 1<sup>e</sup> cycle, le nombre de patientes évaluables est très restreint.

Au total, 612 cas de pharmacovigilance, dont 480 cas initiaux et 132 suivis, rapportant 1904 événements indésirables, dont 738 graves, ont été notifiés pendant cette période. Ces événements indésirables ont majoritairement été des affections hématologiques et du système lymphatique.

Aucune donnée d'efficacité n'est disponible.

#### **9.4.1.2 Données issues d'un centre**

L'institut de cancérologie de l'ouest a publié les résultats de 60 patients traités par palbociclib en association au fulvestrant dans le cadre de l'ATU entre novembre 2015 et novembre 2016.

Le protocole prévoyait une analyse de la survie sans progression (SSP), survie globale (SG), des pourcentages de réponses globales et de la tolérance, sans définition claire d'un critère de jugement principal ou secondaire.

Les patientes incluses dans cette cohorte monocentrique étaient âgées de 61 ans en médiane (min : 28 ans ; max : 81 ans) et avaient reçu 5 lignes de traitement antérieures en médiane. Plus de 83% des patientes avaient des métastases viscérales.

Les données ont été analysées après un suivi médian de 10,3 mois. A cette date, la médiane de survie sans progression a été de 5,8 mois (IC95% = [3,9 ; 7,3]) et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Aucune réponse complète n'a été observée, 16 patientes (26,7%) ont eu une réponse partielle, 27 (45%) une maladie stable et 17 une maladie progressive (28,3%).

La presque totalité des patientes (n=59/60) a eu un événement indésirable ainsi qu'une neutropénie de grade 3 ou 4. Le traitement par palbociclib a été interrompu chez 60% des patientes en raison d'un événement indésirable, principalement en raison d'une neutropénie. Une patiente est décédée d'une neutropénie fébrile.

#### **9.4.2 Etude observationnelle (IRIS)**

##### **► Méthode**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, réalisée aux Etats-Unis, en Allemagne et en Argentine. Les données ont été collectées entre juin et octobre 2017 à partir des dossiers médicaux des patients. Les oncologues pouvaient inclure des patientes dans cette étude s'ils avaient prescrit du palbociclib dans les indications de l'AMM chez au moins 5 patientes. Le suivi minimum était de 180 jours pour les patientes recevant du palbociclib en association à un

inhibiteur de l'aromatase et de 90 jours pour les patientes recevant du palbociclib en association au fulvestrant.

## ► Résultats

Un total des données de 652 patientes ont été incluses dans cette analyse via l'extraction des dossiers médicaux de 65 médecins : 360 (55,2%) ont reçu l'association palbociclib + inhibiteur de l'aromatase et 292 (44,8%) l'association palbociclib + fulvestrant.

Les principales caractéristiques de ces patientes sont résumées ci-dessous.

	Palbociclib + inhibiteur de l'aromatase (n=360)	Palbociclib + fulvestrant (n=292)
Age, moyenne (écart type)	64,8 (10,4)	63,0 (11,4)
Patientes ménopausées, n (%)	322 (89,4)	248 (84,9)
Patientes en pré/péri-ménopausée	38 (10,6)	44 (15,1)
Score ECOG, n (%)		
0	107 (29,7)	93 (31,8)
1	200 (55,6)	139 (47,6)
2	42 (11,7)	43 (14,7)
≥ 3	11 (3,1)	17 (5,8)
Maladie métastatique, n (%)	293 (81,4)	224 (76,7)
Maladie d'emblée métastatique ou localement avancée, n (%)	233 (64,7)	52 (17,8)
Métastases viscérale, n (%)	147 (50,2)	93 (41,5)
Métastases osseuses uniquement, n (%)	127 (43,3)	113 (50,4)
Ligne antérieure de traitement, n (%)		
1	287 (79,7)	89 (30,5)
2	60 (16,7)	167 (57,2)
3 et plus	13 (3,6)	36 (12,3)

Concernant les données d'efficacité :

- Parmi les patientes ayant reçu du palbociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase :
  - o le pourcentage de patients sans progression de la maladie a été de 84,1% à 12 mois et de 64,3% à 24 mois ;
  - o le taux de survie a été de 95,1% à 12 mois et de 90,1% à 24 mois ;
  - o d'après l'investigateur, 11% ont eu une réponse complète et 68,5% une réponse partielle.
- Parmi les patientes ayant reçu du palbociclib en association au fulvestrant :
  - o le pourcentage de patients sans progression de la maladie a été de 79,8% à 12 mois et n'est pas disponible à 24 mois ;
  - o le taux de survie a été de 87,9% à 12 mois et n'est pas disponible à 24 mois ;
  - o d'après l'investigateur, 8,5% ont eu une réponse complète et 65,5 % une réponse partielle.

Aucune donnée de tolérance n'a été rapportée dans cette étude.

## 09.5 Résumé & discussion

La réévaluation d'IBRANCE concerne le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (étude PALOMA 2), c'est-à-dire en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé pour un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (PALOMA 2) ;
- ou en association au fulvestrant (étude PALOMA 3), c'est-à-dire en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique ou plus après une première ligne d'hormonothérapie au stade avancé.

Cette réévaluation repose principalement sur l'actualisation des résultats des deux études de phase III : PALOMA 2 (en association au létrozole) et PALOMA 3 (en association au fulvestrant), dont les analyses principales ont déjà été évaluées par la Commission (avis du 3 mai 2017) et sur des données observationnelles.

### **Efficacité dans les essais cliniques**

- *En association au létrozole chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante*

Pour rappel, l'étude PALOMA-2 a comparé le palbociclib au placebo en ajout d'un traitement par létrozole chez 666 patientes ménopausées non traitées au préalable et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédant l'inclusion. Les patientes incluses dans cette étude étaient atteintes d'une maladie d'emblée métastatique dans 33% des cas, ayant progressé au cours du traitement (néo)adjuvant ou dans les 12 mois suivant sa fin dans 20% des cas ou ayant progressé plus de 12 mois après l'arrêt du traitement (néo)adjuvant dans 51% des cas. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de cette étude.

La supériorité de l'ajout du palbociclib au létrozole a été démontrée sur la survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) : 24,8 mois versus 14,5 mois, soit un gain absolu de 10,3 mois : HR = 0,576 IC<sub>95%</sub> [0,463 ; 0,718] p<au seuil prévu de 0,00135.

Les analyses de suivi avec un recul plus important mais non prévues au protocole déposées par le laboratoire sont cohérentes avec l'analyse principale. Dans l'avis d'inscription, les données de survie globale (critère secondaire de jugement hiérarchisé) n'étaient pas matures avec 95 décès (21%) survenus dans le groupe palbociclib et 38 décès (17%) survenus dans le groupe placebo. L'analyse finale de la survie globale est prévue en 2020.

- *En association au fulvestrant chez les patientes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie pour le stade avancé*

L'étude PALOMA-3 a comparé le palbociclib au placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez 521 patientes ménopausées ou pré/péri-ménopausées prétraitées hormonothérapie (adjuvant ou métastatique). Chez les femmes en pré/périménopause un traitement par goséréline était associé.

Les patientes de l'étude PALOMA-3 étaient très hétérogènes en termes de ligne de traitement reçues : 24,8% étaient en 1<sup>ère</sup> ligne, 38,8% étaient en 2<sup>ème</sup> ligne et 36,4% étaient en 3<sup>ème</sup> ligne et plus. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de cette étude.

La supériorité de l'ajout du palbociclib au fulvestrant a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) : 9,2 mois versus 3,8 mois, soit un gain absolu de 5,4 mois : HR=0,422 IC<sub>95%</sub> [0,318 ; 0,560] p<au seuil prévu de 0,00135. Depuis le précédemment avis, de nouvelles données sont disponibles sur la survie globale. La supériorité de l'association du palbociclib au fulvestrant en termes de survie globale n'a pas été démontrée dans cette étude. Les résultats de l'analyse finale sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été non significative : HR= 0,814 IC<sub>95%</sub> [0,644 ; 1,029], NS.

- *En association à l'anastrozole ou à l'exemestane :*

Aucune donnée n'est disponible. L'AMM a validé l'association du palbociclib à tous les inhibiteurs de l'aromatase : stéroïdien (exemestane) ou non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) alors que les données ne sont disponibles qu'en association au létrozole, dans l'étude pivot PALOMA 2 ou au fulvestrant, dans l'étude PALOMA 3. Par conséquent, et en cohérence avec les avis rendus pour KISQALI et VERZENIOS, la Commission considère que l'intérêt et l'apport thérapeutique du palbociclib dans le cadre d'une association autre qu'au létrozole et au fulvestrant ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance.

## **Efficacité dans les études observationnelles**

### *- données de l'ATU*

IBRANCE a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte entre le 20/11/2015 et le 16/01/2017 dans une indication restreinte en association au fulvestrant<sup>17</sup>, c'est-à-dire chez des patientes précédemment traitées par évérolimus.

Au total, 1 679 patientes ont reçu un traitement par palbociclib dans le cadre de l'ATU de cohorte. Toutefois, il n'a pas été possible d'interpréter les données d'efficacité et de tolérance issues de l'ATU de cohorte compte tenu du nombre important de données manquantes (seules 767 fiches d'initiation de traitement ont été reçues).

### *- Données issues d'une étude observationnelle (étude IRIS)*

Le laboratoire a déposé les données issues d'une étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis, en Allemagne et en Argentine entre juin et octobre 2017. Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux de 652 patientes traitées par palbociclib et spécifiquement dans les indications de l'AMM. Cette étude montre notamment un taux de survie à 12 mois de 95,1% parmi les patientes ayant reçu du palbociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase et de 87,9% chez celles ayant reçu du palbociclib en association au fulvestrant.

La représentativité de cette cohorte n'est toutefois pas assurée. Cette étude rétrospective n'a pas été réalisée en condition réelle d'utilisation dans la mesure où les inclusions ont été restreintes aux patientes traitées dans le cadre des indications strictes de l'AMM.

## **Qualité de vie**

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie pertinente n'a été déposée par le laboratoire dans ce dossier de réévaluation.

## **Tolérance**

Les nouvelles données de tolérance, principalement issues des données de suivi des essais cliniques et du PSUR sont cohérentes avec le profil déjà connu du palbociclib. Ce médicament est principalement marqué par un risque important de myélosuppression et en particulier de neutropénie. Pour rappel, dans les essais cliniques, 77% des patients traités par palbociclib ont eu un événement indésirable de grades 3 ou 4 (principalement des neutropénies sévères) contre 24% chez les patients traités par létrozole ou fulvestrant seul. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en octobre 2018 pour le palbociclib.

## **Discussion :**

La Commission soulève les points de discussion suivant :

- en association au létrozole (PALOMA 2), les données actualisées confortent le gain de l'ajout du palbociclib au létrozole uniquement en termes de survie sans progression (+10,3 mois) par rapport au létrozole seul chez des femmes non traitées par hormonothérapie au stade avancé ou en rechute tardive d'un traitement adjuvant. La Commission est dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale (résultats prévus en 2020) ;
- en association au fulvestrant (PALOMA 3), bien que l'ajout du palbociclib chez des femmes prétraitées hormonothérapie (adjuvant ou métastatique) se soit traduit par un gain en survie sans progression de 5,3 mois par rapport au fulvestrant seul, aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été démontré dans les analyses finales de l'étude PALOMA 3 désormais disponibles (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- les analyses exploratoires disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion sur la qualité de vie des patientes des études ;
- le profil de tolérance du palbociclib reste marqué par un risque de myélosuppression avec essentiellement des neutropénies sévères. Les complications infectieuses restent rares,

---

<sup>17</sup> en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique RH positif HER2 négatif chez la femme ménopausée,

- ayant reçu un traitement préalable ayant inclus un anti-aromatase et, sauf en cas d'intolérance, l'évérolimus,
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,
- ne pouvant pas être incluse dans un essai clinique en cours,
- en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

mais potentiellement fatales avec plusieurs décès rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Une enquête de pharmacovigilance va être ouverte pour le palbociclib en France ;

- Par ailleurs, il n'existe aucune donnée documentant l'efficacité ou la tolérance du palbociclib en association à un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase (exemestane) ou en association à l'anastrozole.

Au total, compte tenu des données disponibles en termes de survie sans progression et dans l'attente de l'analyse finale de survie globale chez les patientes traitées par palbociclib + létrozole (PALOMA 2), un impact sur la morbi-mortalité d'IBRANCE en association au létrozole n'est toujours pas démontré et ne peut donc être attendu. Les nouvelles données disponibles issues de l'étude PALOMA 3 n'ont pas permis de démontrer la supériorité de l'association palbociclib + fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale. L'association d'IBRANCE au fulvestrant n'a donc pas d'impact sur la morbi-mortalité. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact d'IBRANCE en association sur la qualité de vie.

En conséquence, IBRANCE en association, n'apporte toujours pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

## 09.6 Programme d'études

L'analyse finale de la survie globale dans l'étude PALOMA-2 (avec maintien du double aveugle et contrôle du risque alpha) est prévue pour 2020.

Type d'étude	Comparaison	Population	Date prévisionnelle de fin d'étude
<b>Dans le cancer du sein</b>			
Etude phase III, randomisée, en ouverte (PEARL)	IBRANCE + hormonothérapie (exemestane ou fulvestrant) versus capécitabine	Cancer du sein métastatique RH positif/HER2 négatif chez des patientes ménopausées avec résistance aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens	Q2 2019
Etude de phase III, randomisée, double aveugle (PENELOPE B)	IBRANCE + hormonothérapie versus hormonothérapie + placebo	Cancer du sein RH positif à haut risque de rechute après une chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie	Q3 2020
Etude phase III, randomisée, en ouvert (PALLAS)	IBRANCE + hormonothérapie adjuvante versus hormonothérapie adjuvante	Cancer du sein RH positif/HER2 négatif (stade précoce)	Q4 2020
Etude de phase III, randomisée, en ouvert (PATINA)	IBRANCE + traitement anti HER2+ + hormonothérapie versus + traitement anti HER2+ + hormonothérapie	Cancer du sein du sein RH positif/HER2+ métastatique	Q4 2020
Etude de phase IV, randomisée, en ouvert (PADMA)	IBRANCE + hormonothérapie versus chimiothérapie	Cancer du sein RH positif/HER2 négatif métastatique	Q1 2020
Etude de phase III, randomisée, en ouvert (PADA-1)	IBRANCE + hormonothérapie + ADN circulant ESR1	Cancer du sein RH positif/HER2 négatif métastatique	Q3 2024
Etude de phase III randomisée, double aveugle (A5481027)	IBRANCE + létrozole versus létrozole + placebo	Cancer du sein RH positif/HER2 négatif métastatique chez les femmes asiatiques ménopausées	29/10/2018

Autres cancers			
Etude de phase II randomisée, double aveugle (A5481044)	IBRANCE + cetuximab versus cetuximab	Cancer épidermoïde récurrent/métastatique de la tête et du cou HPV négatif en échec d'une chimiothérapie à base de platine	10/09/2018
Etude de phase Ib non comparative (A5481059)	IBRANCE + nabpaclitaxel	Cancer du pancréas métastatique	08/03/2017

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 systémique 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 et du délai avant la rechute<sup>4</sup>.

Lorsque la tumeur est RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE, palbociclib, KISQALI, ribociclib ou VERZENIOS, abémaciclib) est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne<sup>5,6</sup>.

En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE, palbociclib, ou VERZENIOS, abémaciclib) tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie<sup>5,6</sup>.

A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose depuis récemment d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patientes non pré-traitées par hormonothérapie (AMM du 25/07/2017). Cette extension d'indication est en cours d'évaluation par la commission de la Transparence.

Pour rappel, en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, la Commission a considéré que l'association d'un inhibiteur sélectif des CDK 4 et 6 (ribociclib, palbociclib ou abémaciclib) à une hormonothérapie n'avait pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

Dans les recommandations ESMO 2018<sup>5</sup> et NCCN 2019<sup>6</sup>, l'association de IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant (catégorie 1) est une option parmi l'ensemble des hormonothérapies disponibles (y compris les monothérapies par létrozole ou anastrozole).

La Commission souligne la différence dans le schéma de prise des inhibiteurs des CDK 4/6 : le ribociclib et le palbociclib doivent être pris une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, tandis que l'abémaciclib doit être pris de manière continue.

L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

### **Place d'IBRANCE dans la stratégie thérapeutique :**

Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2+, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez les femmes ménopausées, IBRANCE représente une option thérapeutique, en association :

- au létrozole en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en cas de diagnostic au stade avancé ou de progression tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). Les associations à l'anastrozole ou à l'exemestane, n'ont en revanche pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique documentant leur efficacité et leur tolérance.
- au fulvestrant en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus. Le fulvestrant dispose désormais d'une indication chez les femmes ménopausées naïves d'hormonothérapie. Dans cette indication, l'association au palbociclib n'a pas été évaluée et n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de l'ajout systématique d'un inhibiteur des CDK 4/6 à l'hormonothérapie, dès la première ligne métastatique, compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie et au vu du surcroît d'événements indésirables, notamment d'une toxicité hématologique avec IBRANCE. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.

Si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à l'hormonothérapie est envisagée, le choix entre IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib) sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacune de ces trois spécialités.

La prise en charge des effets indésirables hématologiques associés à l'utilisation d'IBRANCE peut nécessiter des réductions de dose voire des interruptions temporaires ou définitives du traitement (cf. paragraphe 4). Conformément aux préconisations du RCP, la Commission souligne qu'une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par IBRANCE et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques. Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques. Une numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  et une numération plaquettaire  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  sont recommandées pour recevoir IBRANCE.

Il est rappelé, qu'en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association d'IBRANCE à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

### 11.1.1 Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

#### 11.1.1.1 *En association à un inhibiteur de l'aromatase*

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important en association au létrozole
- non établi en association à l'anastrozole ou à l'exemestane, faute de données

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► L'association du palbociclib au létrozole représente une option de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du stade avancé (en cas de diagnostic d'emblée ou pour les progressions tardives d'une hormonothérapie adjuvante). En association à l'anastrozole ou à l'exemestane, le palbociclib n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact sur la morbi-mortalité en l'absence de données matures de survie globale en association au létrozole),
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

IBRANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IBRANCE chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents est :

- important en association au létrozole
- insuffisant en association à l'anastrozole ou l'exemestane pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

#### 11.1.1.2 *En association au fulvestrant*

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► L'association du palbociclib au fulvestrant représente une option thérapeutique uniquement chez les patientes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). L'association du palbociclib au fulvestrant qui dispose désormais d'une indication chez les femmes ménopausées naïves d'hormonothérapie n'a pas été évaluée et n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité du fait de l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale en association au fulvestrant (résultats non significatifs lors de l'analyse finale de la survie globale, critère secondaire hiérarchisé),
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- IBRANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IBRANCE en association au fulvestrant reste important chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).**

### **11.1.2** Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Pour rappel et conformément à l'avis antérieur du 3 mai 2017, le service médical rendu d'IBRANCE reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

### **11.2.1** Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

#### **11.2.1.1** *En association au létrozole*

Prenant en compte :

- le gain, déjà démontré, sur la survie sans progression par l'association d'IBRANCE au létrozole par rapport au létrozole seul dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) et
- dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé),

la commission considère qu'IBRANCE, en association au létrozole, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole seul en 1ère ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

#### **11.2.1.2** *En association à l'anastrozole ou à l'exemestane*

Sans objet.

### 11.2.1.3 En association au fulvestrant

Prenant en compte :

- l'analyse finale d'une étude de phase III randomisée, double aveugle (PALOMA 3) démontrant la supériorité de l'ajout d'IBRANCE au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression (gain absolu de 5,4 mois, HR=0,422 IC95% = [0,318 ; 0,560], p<0,0135),
- mais l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale (HR=0,814 IC95% = [0,644 ; 1,029], NS),
- l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires,
- et le surcroît de toxicité marquée par un risque important de myélosuppression,

la Commission considère qu'IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

### 11.2.2 Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Sans objet.

## 011.3 Population cible

La population cible d'IBRANCE est celle des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Cette population cible a été estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de données fiables 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<sup>2,3</sup>.
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-<sup>18</sup>, soit entre 35 380 et 41 278 patientes en 2017,
- le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80%), soit entre 28 304 et 33 023 patientes en 2017<sup>3</sup>.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

#### 1) Les patientes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade métastatique :

On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique<sup>19</sup>, soit entre 1 415 et 3 302 patientes. Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>20</sup>, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 849 et 1 981 patientes seraient éligibles à un traitement par une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (correspond à l'indication d'IBRANCE en association au létrozole).

<sup>18</sup> Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

<sup>19</sup> Avis de la Commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

<sup>20</sup> Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

La population cible d'IBRANCE comprend aussi les patientes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique, qui progresseront sous une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique et éligibles à une hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne (correspond à l'indication de IBRANCE en association au fulvestrant). Les patientes ayant progressé sous fulvestrant en monothérapie ou sous un inhibiteur des CDK 4/6 en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ne sont pas incluses dans l'estimation de cette population cible de IBRANCE, l'intérêt clinique d'un retraitement n'étant pas démontré. Cependant les données disponibles ne permettent pas de quantifier cette population.

2) Les patientes en rechute tardive (récidive après arrêt du traitement adjuvant depuis au moins 12 mois)

Cette sous-population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus<sup>19</sup>. Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes ménopausées qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de l'estimation de la population cible de IBRANCE, sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2011. Ainsi considérant l'incidence de diagnostic du cancer du sein connu et disponible jusqu'en 2011, le nombre de patientes en rechute tardive a été estimé entre 1 250 et 1 539<sup>21,22</sup>.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>20</sup>, la population des patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 750 et 923 patientes.

3) Les patientes en rechute précoce (récidive durant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois après arrêt du traitement adjuvant)

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes ménopausées qui récidivent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (cf. plus haut), on estime entre 1 589 et 1 957 le nombre de patientes en récurrence en 2017 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 5 ans (diagnostic entre 2013 et 2017), en utilisant l'estimation de 2013 et les données de projection de 2015 et 2017 de l'incidence des cancers du sein<sup>3,21,23</sup>.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>20</sup>, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 953 et 1 175 patientes récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association IBRANCE/fulvestrant.

## Conclusion

**La population cible d'IBRANCE est estimée à :**

- **849 à 1 981 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population de femmes qui progresseront sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique par un IANS et éligibles à une hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne),**
- **750 à 923 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante,**
- **953 à 1 175 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante,**

**Au total, entre 2 600 et 4 100 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- par an seraient éligibles à IBRANCE.**

<sup>21</sup> INCa. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

<sup>22</sup> Compte tenu de la période considérée pour le diagnostic des patientes, jusqu'en 2011, la projection disponible pour l'année 2015 n'est pas prise en compte pour le calcul de cette sous-population.

<sup>23</sup> Leone N, Voirin N, Roche L. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2015.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) en association au :

- létrozole ou

- au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2) en association à l'anastrozole ou à l'exemestane.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données de survie globale de l'étude PALOMA2 dès que l'analyse finale sera réalisée et afin de permettre la réévaluation de l'association IBRANCE/létrozole.

► **Conditionnements**

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