

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

Date d'examen par la Commission : 5 avril 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 avril 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées 3 mai 2017.*

palbociclib**IBRANCE 75 mg, gélule**

B/21 (CIP : 34009 300 752 7 2)

IBRANCE 100 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 300 752 9 6)

IBRANCE 125 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 300 753 0 2)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L01XE33 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« 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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <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>

SMR	<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>
ASMR	<p><u>Chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), - et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études, <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> Sans objet.</p>
ISP	<p>IBRANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les femmes ménopausées et sans atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme IBRANCE est un traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non traitées au préalable. - et de 1^{ère} ligne et plus en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie avancée ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce.

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	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine kinase L01XE33 palbociclib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité IBRANCE (palbociclib) sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

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.

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). »

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. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 54 062 nouveaux cas par an en 2015, 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^{1 2}.

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 globale³. 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)³.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés ou métastatiques RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. 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^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Bien que la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase ait été démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression, le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne. En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoprôréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{4 5}.

Malgré ces traitements, le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique reste une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3%¹. Il persiste donc un besoin médical insuffisamment couvert.

¹ 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

² INCa. Les cancers en France – Edition 2015.

³ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴ Cardoso F et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). Ann Oncol 2017; 28: 16-33

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 2.2016

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ARIMIDEX (anastrozole) et ses génériques <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	Dernière réinscription : 07/10/2015	Important	Avis du 13/09/2000 : ASMR V par rapport au tamoxifène	Oui
FEMARA (létrazole) et ses génériques <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	Dernière réinscription : 02/12/2015	Important	Avis du 05/01/2005 : ASMR III par rapport au tamoxifène	Oui
NOVALDEX (tamoxifène) et ses génériques <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	Dernière réinscription : 07/09/2011	Important	Sans objet	Oui
FASLODEX (fulvestrant) <i>Astra-Zeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène	Dernière réinscription : 08/09/2010	Important	Avis du 13/10/2010 : ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
AROMASINE (exemestane) et ses génériques <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	Dernière réinscription : 18/10/2006	Important	Avis du 10/05/2010 : ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX ASMR IV par rapport	Oui
AFINITOR (everolimus) <i>Novartis Pharma</i>	Non	traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, 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.	Réévaluation : 01/04/2015	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.	Oui

FARESTON (torémifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	Dernière réinscription : 21/09/2016	Important	Sans objet	Oui
--	-----	---	--	-----------	------------	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

Chez les patientes en péri/préménopause, les agonistes de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) sont associés aux hormonothérapies mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

IBRANCE a l'AMM en association aux hormonothérapies (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et n'est pas donc pas indiqué chez les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Par conséquent, les chimiothérapies ne sont pas considérées comme comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	/
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- d'une étude 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 (étude PALOMA-1)⁶ ;
- d'une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par létrozole réalisée chez 666 patientes ménopausées non traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique (étude PALOMA-2)⁷ ;
- et d'une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant, réalisée chez 521 patientes ménopausées ou pré/périménopausées en rechute ou progression après une hormonothérapie (étude PALOMA-3)^{8,9}.

L'ensemble de ces études est détaillé ci-dessous.

08.1 Efficacité

8.1.1 En association au létrozole : traitement de 1^{ère} ligne chez les patientes ménopausées

8.1.1.1 Etude de phase II PALOMA-1⁶

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, ayant comparé en ouvert l'association palbociclib/létrozole versus létrozole seul chez 165 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique non traité au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Les patientes ayant un reçu un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase et ayant rechuté au cours de ce traitement ou dans les 12 mois suivant sa fin n'ont pas été incluses dans l'étude. Initialement, cette étude comportait deux cohortes dans l'objectif de rechercher d'éventuels biomarqueurs prédictifs d'une meilleure réponse clinique :

- la cohorte 1 a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- ;
- la cohorte 2 a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- avec cycline D1 amplifiée et/ou perte de p16.

⁶ 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

⁷ Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36

⁸ Tuner NC et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-19

⁹ Tuner 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

A l'issu d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole suggérant l'absence de différence entre les deux cohortes, le protocole a été amendé pour poursuivre l'analyse de l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole dans l'ensemble de la population incluse.

En date de l'analyse finale, le suivi médian des patientes a été de 29,6 mois. A cette date, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été plus longue dans le groupe palbociclib/létrozole (20,2 mois) que dans le groupe létrozole seul (10,2 mois) : HR=0,488 IC95% = [0,319 ; 0,718], p=0,0004.

Aucune différence n'a été mise en évidence dans cette étude en terme de survie globale (HR=0,813 IC95% = [0,492 ; 1,345], NS) et de pourcentage de réponse objective (OR=1,50 IC95% = [0,76 ; 2,97], NS).

8.1.1.2 Etude de phase III PALOMA-2

Référence	Etude PALOMA-2 ⁷
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par létrozole chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- non traité au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22/02/2013. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26/02/2016.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ajout du palbociclib au létrozole en termes de survie sans progression en 1 ^{ère} ligne de traitement du cancer HR+ HER2- avancé ou métastatique.
METHODE	
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - femme adulte (âge ≥18 ans) et ménopausée, - diagnostic documenté d'adénocarcinome du sein localement avancé ou métastatique non éligible à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative et pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas indiquée, - naïf de traitement pour leur maladie localement avancée ou métastatique, - tumeur confirmée par histologie ou cytologie RH+, - maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ou atteinte osseuse uniquement, - score de performance ECOG 0-2, - neutrophiles ≥1 500/mm³ ; plaquettes ≥100 000/mm³ ; hémoglobine ≥9g/dl ; créatinine ≤1,5 fois la normale supérieure ou clairance ≥ 60mL/min ; bilirubine ≤1,5 fois la normale supérieure, ASAT et/ou ALAT ≤ 3 fois la normale supérieure, phosphatase alcaline ≤2,5 fois la normale supérieure.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - tumeur HER2+, - atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, - métastases cérébrales actives ou symptomatiques, - rechute au cours d'un traitement (néo)adjuvant par inhibiteur de l'aromatase ou dans les 12 mois suivant sa fin.
Cadre et lieu de l'étude	186 centres d'inclusion dans 17 pays dont 10 en France.
Produits étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe palbociclib</u> : <ul style="list-style-type: none"> o létrozole 2,5 mg/jour, o palbociclib 125mg/jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement (schéma 3/1), - <u>Groupe placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> o létrozole 2,5 mg/jour, o équivalent placebo. <p>En cas de progression de la maladie constatée chez une patiente du groupe placebo, le protocole ne prévoyait pas de permutation vers le groupe palbociclib.</p>
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) <u>évaluée par l'investigateur</u> et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient.
Critères de jugement secondaires	<p>Critère secondaire hiérarchisé : survie globale (SG).</p> <p>Autres critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP évaluée par un comité de relecture indépendant, - pourcentage de réponse globale (réponse complète ou partielle), - bénéfice clinique (réponse complète ou partielle ou maladie stable ≥24 semaines), - durée médiane de la réponse, - qualité de vie (questionnaires FACT-B et EQ-5D).

Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 347 événements pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,69 avec une puissance de 90% et une erreur unilatérale de type I de 0,025. Ce HR correspond à une médiane de SSP estimée à 9 mois dans le groupe placebo et à 13 mois dans le groupe palbociclib (amélioration de 44%). Partant des hypothèses que le temps de recrutement serait de 15 mois, le suivi du dernier patient inclus de 10 mois et le pourcentage de sorties d'étude de 15%, le recrutement de 650 patientes (433 dans le groupe palbociclib et 217 dans le groupe placebo) était nécessaire.</p> <p>Ce nombre de sujet nécessaire a également été calculé afin de comparer la SG entre les deux groupes. L'analyse principale de la SG devait avoir lieu après l'observation de 390 événements pour détecter un HR de 0,74 avec une puissance de 80% et une erreur unilatérale de type I de 0,025. Ce HR correspond à une augmentation de la médiane de survie globale de 34 mois à 46 mois (+35 %).</p>
Méthode de randomisation	<p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'atteinte viscérale (oui versus non), - l'intervalle sans maladie entre la fin du traitement (néo)adjuvant et la rechute (d'emblée métastatique versus ≤12 mois versus >12 mois), - le traitement antérieur par hormonothérapie (oui versus non).
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Population d'analyse</i> : ITT</p> <p><i>Critère de jugement principal</i> :</p> <p>La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur l'atteinte viscérale. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP.</p> <p>Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire après la survenue de 226 événements (65% du nombre total d'événements prévus). La méthode de Haybittle-Peto a été utilisée pour maîtriser l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples ($\alpha=0,000013$ pour l'analyse intermédiaire).</p> <p><i>Critères de jugement secondaires</i> :</p> <p>Selon le protocole, l'analyse de la survie globale devait être réalisée uniquement en cas de significativité de la SSP au moment de l'analyse intermédiaire ou finale (critère hiérarchisé). La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur l'atteinte viscérale. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SG.</p> <p>Une analyse intermédiaire de la SG était prévue au moment de l'analyse finale de la SSP (après l'observation d'environ 131 décès). Pour limiter son inflation, le risque alpha a été ajusté selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming.</p> <p>Tous les autres critères secondaires ont été analysés sans ajustement du risque alpha au seuil unilatéral de 0,025.</p>

RESULTATS :

► Caractéristiques des patients inclus

Un total de 666 patientes a été inclus dans cette étude : 444 dans le groupe palbociclib et 222 dans le groupe placebo. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristiques des patientes de l'étude PALOMA-2

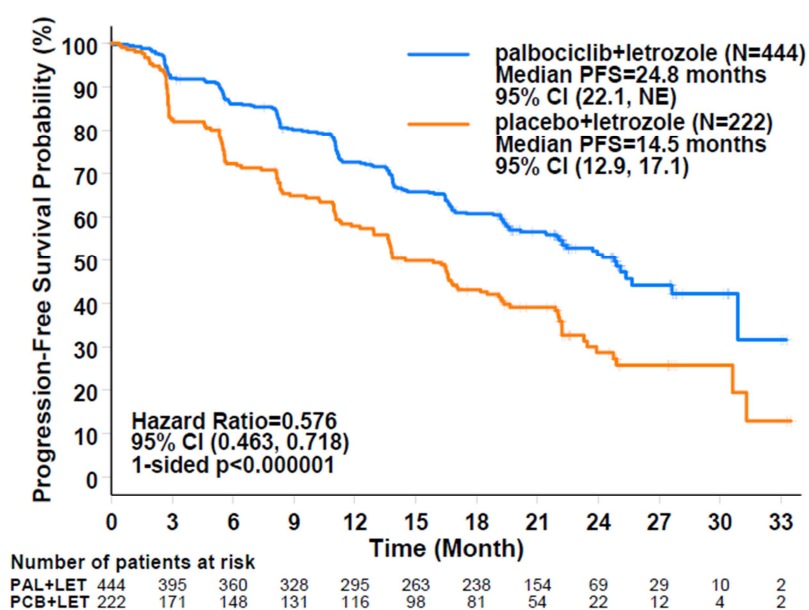
	Palbociclib + Letrozole N=444	Letrozole + Placebo N=222	Total N=666
Age (année)			
Médiane (min-max)	62 (30-89)	61 (22-88)	62,0 (28-89)
≥ 65 ans n (%)	181 (40,8)	81 (36,5)	262 (39,3)
Maladie mesurable n (%)			
oui	338 (76,1)	171 (77,0)	509 (76,4)
Stade de la maladie au moment du diagnostic n (%)			
Stade I ou II	63 (14,2)	46 (20,7)	109 (16,4)
Stade III	41 (9,2)	28 (12,6)	69 (10,4)
Stade IIIb	15 (3,4)	7 (3,2)	22 (3,3)
Stade IIIc	16 (3,6)	4 (1,8)	20 (3,0)
Stade IV	138 (31,1)	72 (32,4)	210 (31,5)
Inconnu/autres	44 (9,9)	13 (5,9)	57 (8,6)

Localisation des métastases n (%)			
Sein	137 (30,9)	74 (33,3)	211 (31,7)
Os	325 (73,2)	162 (73,0)	487 (73,1)
Foie	75 (16,9)	46 (20,7)	121 (18,2)
Poumon	150 (33,8)	71 (32,0)	221 (33,2)
Ganglion lymphatique	212 (47,7)	110 (49,5)	322 (48,3)
Autres	115 (25,9)	64 (28,8)	179 (26,9)
Nombre de sites impliqués n (%)			
1	138 (31,1)	66 (29,7)	204 (30,6)
2	117 (36,4)	52 (23,4)	169 (25,4)
3	112 (25,2)	61 (27,5)	173 (26,0)
≥4	77 (17,3)	43 (19,4)	120 (18,1)
Indice de performance ECOG n (%)			
0	257 (57,9)	102 (45,9)	359 (53,9)
1	178 (40,1)	117 (52,7)	295 (44,3)
2	9 (2,0)	2 (1,4)	12 (1,8)
Atteinte viscérale (non symptomatique conformément aux critères d'inclusion), n (%)			
oui	217 (48,9)	111 (50,0)	328 (49,2)
Intervalle sans maladie depuis la fin du traitement (néo) adjuvant, n(%)			
Métastatique d'emblée	148 (33,3)	74 (33,3)	222 (33,3)
≤12 mois	89 (20,0)	44 (19,8)	133 (20,0)
>12 mois	207 (46,6)	104 (46,8)	311 (46,7)
Hormonothérapie (néo)adjuvant, n (%)			
oui	253 (57,0)	127 (57,2)	380 (57,1)

► Critère de jugement principal

Les résultats rapportés sont ceux issus de l'analyse finale (extraction de la base au 26/02/2016 après un suivi médian d'environ 22 mois). A cette date, la médiane de SSP estimée par l'investigateur a été de 24,8 mois (IC95% = [22,1 ; NE]) dans le groupe palbociclib et de 14,5 mois (IC95% = [12,9 ; 17,1]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 10,3 mois en faveur de l'ajout du palbociclib au létrozole : HR=0,576 IC95% = [0,463 ; 0,718] p<0,000001 (< au seuil prévu de 0,00135).

Figure 1 : SSP évaluée par l'investigateur, population ITT



Lorsque analysée par un comité indépendant, la médiane de SSP a également été plus longue dans le groupe palbociclib que dans le groupe létrozole (30,5 mois versus 19,3 mois, HR=0,653 IC95% = [0,505 ; 0,844], p=0,0005).

Les analyses en sous-groupes sont rapportées en annexe 1 de ce document. Leurs résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaire

- Critère secondaire 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 sont 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 et 38 décès (17%) étaient survenus dans le groupe placebo. D'après le protocole, l'analyse finale de la survie globale sera effectuée après l'observation de 390 événements.

- Autres critères secondaires

Les résultats en termes de pourcentage de réponse globale confirmée, de bénéfice clinique et de durée médiane de la réponse sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous. Ces résultats suggèrent l'absence de différence sur le pourcentage de réponse globale et une supériorité du groupe palbociclib versus placebo sur le pourcentage de bénéfice clinique. Une différence absolue de 5,7 mois en faveur du palbociclib sur la durée médiane de la réponse a été mise en évidence sans qu'une analyse statistique ne confirme la différence entre les deux groupes. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, l'ensemble de ces résultats sont considérés comme à visée descriptive.

Tableau 2 : pourcentage de réponse globale, de bénéfice clinique et durée médiane de la réponse évalués par l'investigateur, population ITT

	Groupe létrazole + palbociclib N=444	Groupe létrazole + placebo N=222	OR [IC 95%]
pourcentage de réponse globale	42,1 % [37,5 ; 46,9]	34,7 % [28,4 ; 41,3]	1,40 [0,98 ; 2,01]
bénéfice clinique	84,9 % [81,2 ; 88,1]	70,3 % [63,8 ; 76,2]	2,39 [1,58 ; 3,60]
durée de la réponse	22,5 mois [19,8 ; 28,0]	16,8 mois [14,2 ; 28,5]	NA

- Qualité de vie

La qualité de vie de ces patientes a été comparée dans une analyse exploratoire avec le questionnaire spécifique du cancer du sein FACT-B (score de 0 à 164 points) et le score générique EQ-5D (score index maximal =1). Aucune différence en termes de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les deux groupes :

- questionnaire FACT-B : le score final dans le groupe palbociclib a été de 103,4 (IC95% = [102,1 ; 104,7]) versus 103,7 (IC95% = [101,9 ; 105,6]) dans le groupe placebo, soit une différence non significative de 0,325 points (IC95% = [-2,63 ; 1,98]).
- questionnaire EQ-5D : le score index final dans le groupe palbociclib a été de 0,74 (IC95% = [0,72 ; 0,75]) versus 0,71 (IC95% = [0,69 ; 0,73]) dans le groupe placebo, soit une différence non significative de 0,023 sur le score index (IC95% = (-0,004 ; 0,051)).

En raison du caractère exploratoire de ces analyses, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution.

8.1.2 En association au fulvestrant : traitement de 1^{ère} ligne métastatique ou plus chez les patientes ménopausées ou péri/préménopausées traitées antérieurement par hormonothérapie

Référence	Etude PALOMA-3 ^{8 9}
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant (+/- goserelin) chez des patientes ménopausées ou pré/périménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- avancé ou métastatique en rechute ou progression après une hormonothérapie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 26/09/2013. Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 05/12/2014.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association palbociclib/fulvestrant versus fulvestrant +/- goseréline en termes de survie sans progression.
METHODE	
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans, - femme ménopausée ou pré/périménopausée si disposée à recevoir un traitement par goserelin débuté 4 semaines avant la randomisation, - cancer du sein métastatique ou localement avancé confirmé par histologie ou cytologie et non éligible à une chirurgie ou radiothérapie à visée curative, - tumeur ER+ et/ou PR+ documentée à partir de la dernière biopsie réalisée, - tumeur HER2- documentée à partir de la dernière biopsie réalisée, - tumeur en progression : <ul style="list-style-type: none"> o pendant ou dans les 12 mois suivant un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase si ménopausée ou par tamoxifène si non ménopausée, ou o 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, o une ligne de chimiothérapie reçue pour le traitement de leur maladie localement avancée ou métastatique après une hormonothérapie était autorisée, - maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ou atteinte osseuse uniquement, - score de performance ECOG 0-1, - neutrophiles ≥1 500/mm³, plaquettes ≥100 000/mm³, hémoglobine ≥9/dL, créatinine ≤1,5 fois la norme supérieure ou clairance de la créatinine ≥60ml/min, bilirubine ≤1,5 fois la norme supérieure, ASAT et/ou ALAT ≤3 fois la norme supérieure, phosphatase alcaline ≤2,5 fois la norme supérieure.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de traitement par inhibiteur de CDK, fulvestrant, everolimus ou tout autre agent inhibiteur de la voie PI3K-mTOR ; - atteinte viscérale pouvant menacer le pronostic vital à court terme, - métastases cérébrales actives ou symptomatiques ; - intervention chirurgicale ou administration d'une chimiothérapie, radiothérapie ou tout autre agent antinéoplasique dans les 2 semaines précédant la randomisation.
Cadre et lieu de l'étude	144 centres d'inclusion dans 17 pays (aucun en France).
Produits étudiés	Les patientes ont été randomisées (2 : 1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe palbociclib</u> : <ul style="list-style-type: none"> o fulvestrant 500 mg en injection IM à J1 et J15 d'un cycle de 28 jours, o palbociclib 125 mg par voie orale pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement (schéma 3/1). - <u>Groupe placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> o fulvestrant 500 mg en injection IM à J1 et J15 d'un cycle de 28 jours, o équivalent placebo.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) <u>évaluée par l'investigateur</u> et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient.
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement hiérarchisé : survie globale Autres critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle), - bénéfice clinique (réponse complète ou partielle ou maladie stable ≥24 semaines), - durée de la réponse, - qualité de vie (scores EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D notamment).
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 238 événements pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,64 avec une puissance de 90% et une erreur unilatérale de type I de 0,025. Ce HR correspond à une médiane de SSP estimée à

	<p>6 mois dans le groupe comparateur et à 9,38 mois dans le groupe palbociclib (amélioration de 56%). Partant des hypothèses que le temps de recrutement serait de 14 mois, le temps médian de suivi pour l'analyse de la PFS de 20 mois et le pourcentage de sorties d'étude de 25% à 18 mois, le recrutement de 417 patientes (278 dans le groupe palbociclib et 139 dans le groupe placebo) était nécessaire.</p> <p>Ce nombre a également été calculé afin de comparer la SG entre les deux groupes. L'analyse principale de l'OS devait avoir lieu après l'observation de 198 événements pour détecter un HR de 0,65 avec une puissance de 80% et une erreur unilatérale de type I de 0,025. Ce HR correspond à une augmentation de la médiane de survie globale de 24 mois à 37 mois (+54%).</p>
Méthode de randomisation	<p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la présence de métastases viscérales (oui versus non), - le statut de ménopause (ménopausée versus péri/préménopause), - le caractère sensible de la tumeur à l'hormonothérapie précédente (oui versus non)
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Population d'analyse</i> : ITT (tout patient randomisé)</p> <p><i>Critère principal de jugement</i> :</p> <p>La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur la présence de métastases viscérales et le caractère sensible de la tumeur à l'hormonothérapie précédente. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP.</p> <p>Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire après la survenue de 143 événements susceptible de conduire à l'arrêt prématuré de l'étude pour efficacité ou au re-calcul du nombre de sujet nécessaire. La méthode de Haybittle-Peto a été utilisée pour maîtriser l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples ($\alpha=0,00135$ pour l'analyse intermédiaire).</p> <p><i>Critères secondaires de jugement</i> :</p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques, une analyse hiérarchisée était prévue afin d'évaluer la SG uniquement en cas de significativité du critère de jugement principal.</p> <p>La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SG. Une seule analyse intermédiaire de la SG était prévue au protocole après l'observation de 97 événements (correspondant à l'analyse finale du critère principal). Pour limiter son inflation, le risque alpha a été ajusté selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming.</p> <p>Tous les autres critères secondaires ont été analysés sans ajustement du risque alpha au seuil unilatéral de 0,025.</p>

RESULTATS

► **Caractéristiques des patients inclus**

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 très hétérogènes en termes de ligne de traitement reçue pour leur maladie métastatique ou localement avancée : 24,8% étaient en 1^{ère} ligne, 38,8% étaient en 2^{ème} ligne et 36,4% étaient en 3^{ème} ligne et plus. L'ensemble des caractéristiques des patientes incluses dans cette étude est rapporté dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : caractéristiques des patientes de l'étude PALOMA-3

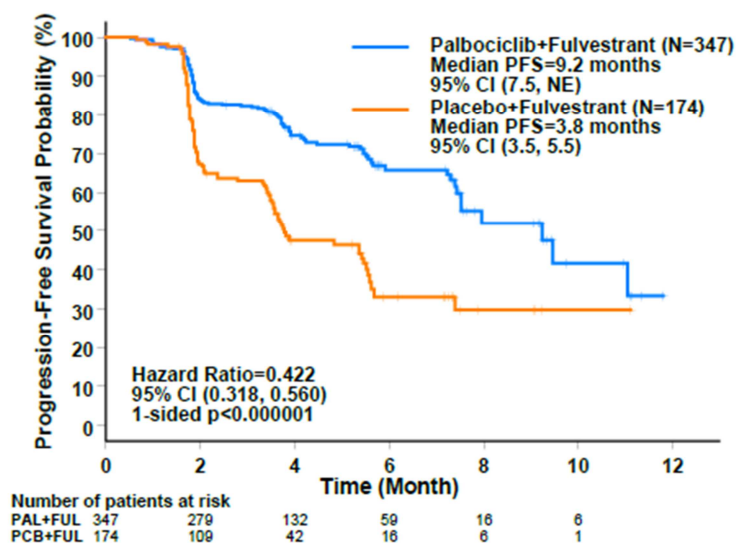
	Palbociclib + Fulvestrant N=347	Placebo +Fulvestrant N=174	Total N=521
Age (année)			
médian	57 (30-88)	56 (29-80)	57 (29-88)
Statut ménopausique n (%)			
Pré/peri ménopausée	72 (20,7)	36 (20,7)	108 (20,7)
Ménopausée	275 (79,3)	138 (79,3)	413 (79,3)
Maladie mesurable n (%)			
oui	268 (77,2)	138 (79,3)	406 (77,9)
Stade de la maladie au moment du diagnostic n (%)			
Stade I ou II	146(42,1)	69 (39,7)	215 (41,3)
Stade III	42 (12,1)	29 (16,7)	71 (13,6)
Stade IIIb	13 (3,7)	7 (4,0)	20 (3,8)

Stade IIIC	14 (4,0)	11 (6,3)	25 (4,8)
Stade IV	86 (24,8)	36 (20,7)	122 (23,4)
Autres	13 (3,7)	8 (4,6)	21 (4,0)
Inconnu	33 (9,5)	14 (8,0)	47 (9,0)
Intervalle libre sans maladie (période entre le diagnostic d'un cancer du sein précoce et la première rechute des patientes traitées par adjuvant) n (%)			
Données disponibles	233 (67)	123 (71)	356 (68)
>24 mois	192 (82)	101 (82)	293 (82,3)
12-24 mois	30 (13)	19 (15)	49 (13,7)
<12 mois	11 (5)	3 (2)	14 (3,9)
Localisation des métastases n (%)			
Viscérale	206 (59)	105 (60)	311 (59,7)
Os	263 (75,8)	129 (74,1)	392 (75,2)
Thorax	61 (17,6)	19 (10,9)	80 (15,4)
Foie	127 (36,6)	81 (46,6)	208 (39,9)
Poumon	103 (29,7)	44 (25,3)	147 (28,2)
Ganglion lymphatique	138 (39,8)	63 (36,2)	201 (38,6)
Autres	109 (31,4)	46 (26,4)	155 (29,8)
Nombre de sites impliqués n (%)			
1	111 (32,0)	60 (34,5)	171 (32,8)
2	99 (28,5)	50 (28,7)	149 (28,6)
3	73 (21,0)	36 (20,7)	109 (20,9)
≥4	62 (17,9)	26 (14,9)	88 (16,9)
Non rapporté	2 (0,6)	2 (1,1)	4 (0,8)
Indice de performance ECOG n (%)			
0	207 (59,7)	115 (66,1)	322 (61,8)
1	140 (40,3)	59 (33,9)	199 (38,2)
Antécédent de chirurgie n (%)			
Oui	285 (82,1)	148 (85,1)	433 (83,1)
Antécédent de radiothérapie n (%)			
Oui	238 (68,6)	130 (74,7)	368 (70,6)
Nombre de lignes reçu au stade métastatique n (%)			
0	84 (24,2)	45 (25,9)	129 (24,8)
1	132 (38,0)	70 (40,2)	202 (38,8)
2	90 (25,9)	43 (24,7)	133 (25,5)
≥3	41 (11,8)	16 (9,2)	57 (10,9)
Chimiothérapie reçu dans le cadre du diagnostic initial n (%)			
Non	96 (27,7)	36 (20,7)	132 (25,3)
Oui	251 (72,3)	138 (79,3)	389 (74,7)
Type de traitement / stade de la maladie au moment de l'administration de la chimiothérapie n (%)			
Néoadjuvant	69 (19,9)	33 (19,0)	102 (19,6)
Adjuvant	151 (43,5)	91 (52,3)	242 (46,4)
Avancé/métastatique	107 (30,8)	63 (36,2)	170 (32,6)
Absence de donnée	1 (<1,0)	0	1 (<1,0)
Hormonothérapie reçu dans le cadre du diagnostic initial n (%)			
1 ligne	133 (38,3)	77 (44,3)	210 (40,3)
> 1 ligne	214 (61,7)	97 (55,7)	311 (59,7)
Tamoxifène	211 (60,8)	104 (59,8)	315 (60,5)
Inhibiteur de l'aromatase	296 (85,3)	151 (86,8)	447 (85,5)

► Critère de jugement principal

Les résultats disponibles correspondent à ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (extraction de la base au 05/12/2014 après un suivi médian de 5,6 mois). A cette date, la médiane de SSP analysée par l'investigateur a été de 9,2 mois (IC95% = [7,5 ; NE]) dans le groupe palbociclib et de 3,8 mois (IC95% = [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 IC95% = [0,318 ; 0,560] $p < 0,000001$ (<au seuil prévu de 0,00135).

Figure 2 : SSP déterminée par l'investigateur, population ITT



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 sont considérés comme peu informatifs car n'ayant porté que sur 40% des patientes incluses et ne seront donc pas détaillés.

Selon le protocole, l'arrêt de l'étude était prévu du fait de la significativité du critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire. Cependant l'aveugle a été maintenu pour permettre l'analyse de la survie globale. 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, considérées comme à visée exploratoire, sont cohérentes avec ceux de l'analyse principale (non détaillées dans cet avis).

Les analyses en sous-groupe sont rapportées dans l'annexe 2 de ce document. Leurs résultats sont concordants avec ceux issus de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires

- Critère hiérarchisé : survie globale

Les seuls résultats disponibles concernant la survie globale sont ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée au moment de l'analyse principale de la SSP qui suggèrent l'absence de différence entre les deux groupes sur ce critère. 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. D'après le protocole, l'analyse finale de la survie globale sera réalisée après l'observation de 198 événements.

- Autres critères secondaires de jugement

Les résultats en termes de pourcentage de réponse globale, de bénéfice clinique et de durée médiane de la réponse sont rapportés dans le tableau 4 ci-dessous. Ces résultats suggèrent l'absence de différence sur le pourcentage de réponse globale et une supériorité du palbociclib versus placebo sur le pourcentage de bénéfice clinique. Une différence absolue de 3,6 mois en faveur du palbociclib sur la durée médiane de la réponse a été mise en évidence sans qu'une analyse statistique ne confirme la différence entre les deux groupes. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, ces résultats sont considérés comme à visée descriptive.

Tableau 4 : pourcentage de réponse globale, de bénéfice clinique et durée médiane de la réponse évalués par l'investigateur, population ITT

	Groupe fulvestrant + palbociclib N=347	Groupe fulvestrant + placebo N=174	OR [IC95%]
Pourcentage de réponse globale	10,4% [7,4 ; 14,1]	6,3% [3,2 ; 11,0]	1,72 [0,84 ; 3,90]
Bénéfice clinique	34,0% [29,0 ; 39,3]	19,0% [13,4 ; 25,6]	2,19 [1,39 ; 3,52]
Durée de la réponse	9,3 mois [4,0 ; NE]	5,7 mois [3,7 ; 5,7]	NA

Ces résultats correspondent à l'analyse principale de cette étude réalisée au moment de l'analyse intermédiaire ayant permis l'arrêt prématuré de l'étude pour efficacité. Une analyse supplémentaire et non prévue au protocole de ces critères a été réalisée après une nouvelle extraction en date du 16/03/2015. Ces analyses, considérées comme à visée exploratoire, ne seront pas détaillées dans cet avis.

- **Qualité de vie**

La qualité de vie de ces patients a notamment été comparée dans une analyse exploratoire avec les questionnaires génériques EORTC-QLQ-C30 (score de 0 à 100 points) et EQ-5D (score index maximal =1) :

- questionnaire EORTC-QLQ-C30 : le score final dans le groupe palbociclib a été de 66,1 (IC95% = [64,5 ; 67,7]) versus 63,0 (IC95% = [60,6 ; 65,3]) dans le groupe placebo, soit une différence de 3,1 points (IC95% = [0,3 ; 6,0]) en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant.
- questionnaire EQ-5D : le score final dans le groupe palbociclib a été de 0,74 (IC95% = [0,72 ; 0,76]) versus 0,70 (IC95% = [0,67 ; 0,73]) dans le groupe placebo, soit une différence de 0,037 (IC95% = [0,00 ; 0,07]) en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant.

En raison du caractère exploratoire de ces analyses, l'interprétation de ces différences, qui semblent cliniquement peu pertinentes, doit être faite avec précaution. Les résultats issus d'une analyse supplémentaire et non prévue au protocole de ce critère réalisée après une nouvelle extraction en date du 16/03/2015 ne seront pas détaillés dans l'avis.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

▸ Etude comparative versus placebo en ajout d'un traitement par létrozole (PALOMA-2)

Les données de tolérance issues de l'étude PALOMA-2 sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous. L'ajout du palbociclib au létrozole s'est traduit par une tolérance dégradée notamment en termes d'événements indésirables (EI) graves (19,6% versus 12,6%), d'EI de grade ≥3 (79,8% versus 27,0%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (9,2% versus 5,4%).

Tableau 5 : données de tolérance de l'étude PALOMA-2

	Groupe létrozole + palbociclib N=444	Groupe létrozole + 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)

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 20\%$) dans cette étude sont rapportés dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 : EI les plus fréquemment observés dans l'étude PALOMA-2

	Groupe létrazole + palbociclib N=444	Groupe létrazole + placebo N=222
neutropénie	294 (66,2)	7 (3,2)
fatigue	166 (37,4)	61 (27,5)
nausée	156 (35,1)	58 (26,1)
arthralgie	148 (33,3)	75 (33,8)
alopécie	146 (32,9)	35 (15,8)
diarrhée	116 (26,1)	43 (19,4)
toux	111 (25,0)	42 (18,9)
leucopénie	106 (23,9)	1 (0,5)
anémie	103 (23,2)	20 (9,0)
douleur de dos	96 (21,6)	48 (21,6)
céphalée	95 (21,4)	58 (26,1)
bouffée de chaleur	93 (20,9)	68 (30,6)

La majorité des EI de grade ≥ 3 observés dans le groupe palbociclib ont été d'ordre hématologique : neutropénie : 55,2%, diminution du nombre de globules blancs : 10,4%, diminution du nombre de neutrophile : 15,1%, leucopénie : 14,9%. Une neutropénie fébrile considérée comme liée au traitement a été cependant observée chez 2,1% des patientes traitées par palbociclib en association au létrazole.

► Etude comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant (PALOMA-3)

Les données de tolérance issues de l'étude PALOMA-3 sont résumées dans le tableau 7 ci-dessous. Plus d'EI de grade ≥ 3 ont été observés dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (71,0% versus 19,2%). En revanche, le nombre d'EI graves a été plus élevé dans le groupe placebo (9,6% versus 14,0%) et le nombre d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparable entre les deux groupes (3,8% versus 4,7%).

Tableau 7 : 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^{ère} dose de traitement ne sont pas comptabilisés pour l'analyse de la tolérance

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 20\%$) dans cette étude sont rapportés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : EI les plus fréquemment observés dans l'étude PALOMA-3

	Groupe fulvestrant + palbociclib N=345	Groupe fulvestrant + placebo N=172
neutropénie	228 (66,1)	4 (2,3)
fatigue	142 (41,2)	50 (29,1)
nausée	117 (33,9)	48 (27,9)
diminution du nombre de globules blancs	101 (29,3)	7 (4,1)
anémie	100 (29,0)	22 (12,8)
céphalée	89 (25,8)	34 (19,8)
leucopénie	89 (25,8)	2 (1,2)

diarrhées	81 (23,5)	33 (19,2)
diminution du nombre de neutrophiles	79 (22,9)	3 (1,7)
constipation	69 (20,0)	27 (15,7)

La majorité des EI de grade ≥ 3 observés dans le groupe palbociclib ont été d'ordre hématologique : neutropénie : 48,4 %, diminution du nombre de globules blancs : 11,9 %, diminution du nombre de neutrophile : 15,4 %, leucopénie : 13,6 %. Une neutropénie fébrile considérée comme liée au traitement a été cependant observée chez 0,9% des patientes traitées par palbociclib en association au fulvestrant.

8.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Myélosuppression (neutropénie, anémie, thrombopénie)
Risques importants potentiels	Allongement du QT Pneumonie
Manque d'information	Patients de sexe masculin Patients insuffisant hépatique Patients insuffisant rénaux Utilisation à long terme

08.3 Données d'utilisation

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

Au moment de l'évaluation de la demande d'ATU, les données de l'étude PALOMA-2 n'étaient pas disponibles. En décembre 2016, 1 620 patientes avaient été traitées par palbociclib dans le cadre de cette ATU de cohorte.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation du palbociclib dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique repose principalement sur deux études de phase III, randomisées, double aveugles : les études PALOMA-2 (en association au létrozole) et PALOMA-3 (en association au fulvestrant).

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 médiane de 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 IC95% = [0,463 ; 0,718] p<au seuil prévu de 0,00135. En revanche, aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence à ce jour avec 95 décès (21%) survenus dans le groupe

palbociclib et 38 décès (17%) survenus dans le groupe placebo. L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère l'absence de différence entre les deux groupes sur ce critère (questionnaires FACT-B et EQ-5D).

L'étude PALOMA-3 a comparé le palbociclib au placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez 521 patientes ménopausées ou pré/périménopausées 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^{ère} ligne, 38,8% étaient en 2^{ème} ligne et 36,4% étaient en 3^{ème} ligne et plus. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de cette étude.

Les résultats d'efficacité de cette étude sont issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole. Dans cette analyse 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 IC95% = [0,318 ; 0,560] p<au seuil prévu de 0,00135. A cette même date, aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 71 (20,5%) décès dans le groupe palbociclib et 41 (23,6%) décès dans le groupe placebo. L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère une différence en faveur de l'ajout du palbociclib au fulvestrant sur ce critère (questionnaires EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D). Toutefois la pertinence clinique de ce gain modeste n'est pas assurée (cf. paragraphe 8.1.3).

Concernant la tolérance :

- dans l'étude PALOMA-2 plus d'événements indésirables (EI) graves (19,6% versus 12,6%), d'EI de grade ≥ 3 (79,8% versus 27,0%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (9,2% versus 5,4%) ont été observés dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo ;
- dans l'étude PALOMA-3 plus d'EI de grade ≥ 3 ont été observés dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (71,0% versus 19,2%). En revanche, dans cette étude, le nombre d'EI graves a été plus élevé dans le groupe placebo (9,6% versus 14,0%) et le nombre d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparables entre les deux groupes (3,8% versus 4,1%).

Le principal risque important identifié au PGR est la myélotoxicité (neutropénie, anémie, thrombopénie pouvant être de grade 3 ou plus).

Au total, l'ajout du palbociclib au létrozole ou au fulvestrant s'est traduit par un gain en termes de survie sans progression, au détriment d'une tolérance dégradée notamment sur le plan hématologique et sans bénéfice en termes de survie globale n'ait été démontrée à ce jour. Bien que le fulvestrant soit une option thérapeutique valide, une comparaison à l'association évérolimus/exemestane chez les patientes prétraitées par hormonothérapie aurait été plus pertinente. Par ailleurs, les données documentant l'efficacité et la tolérance du palbociclib chez les femmes non ménopausées sont très limitées (critère d'exclusion de l'étude PALOMA-2 et 20% des patientes de l'étude PALOMA-3). De plus, le létrozole et le fulvestrant ne sont pas recommandés et ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées.

Compte tenu des données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un bénéfice en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au létrozole ou au fulvestrant sans gain démontré à ce jour en termes de survie globale, il n'est pas attendu d'impact de IBRANCE sur la morbi-mortalité. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie suggérant l'absence de différence dans l'étude en ajout du létrozole et un gain non cliniquement pertinent dans l'étude en ajout fulvestrant, il n'est pas attendu d'impact de IBRANCE sur la qualité de vie. En conséquence, IBRANCE n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Type d'étude	Comparaison	Population	Date prévisionnelle de fin d'étude
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
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

09 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 rechute³.

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^{ère} ligne. Après progression constatée de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou l'exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être instauré sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit établie^{4,5}.

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur la chimiothérapie.

Place de IBRANCE dans la stratégie thérapeutique chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

IBRANCE est un traitement de :

- 1^{ère} ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non traitées au préalable ;
- et de 1^{ère} ligne et plus en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie avancée ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce.

L'efficacité d'IBRANCE a été démontrée en termes de survie sans progression versus létrozole (gain absolu de 10,3 mois) et versus fulvestrant (gain absolu de 5,4 mois) sans qu'un bénéfice en termes de survie globale n'ait été démontré à ce jour.

En l'absence de comparaison, la place d'IBRANCE en association au fulvestrant par rapport à la bithérapie everolimus/exemestane n'est pas connue.

Place de IBRANCE dans la stratégie thérapeutique chez les femmes non ménopausées ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

Les femmes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme relèvent d'un traitement par chimiothérapie et ont été exclues des études cliniques d'IBRANCE. Par conséquent, la Commission considère qu'IBRANCE, en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique avec une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Faute de données suffisantes chez les femmes non ménopausées et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées, la Commission considère qu'IBRANCE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- non ménopausées. Conformément aux critères d'inclusion des études PALOMA-2 et PALOMA-3, les femmes sont considérées comme ménopausées si elles répondent à au moins un des critères suivant :

- âge \geq 60 ans, ou
- âge < 60 ans et absence de menstruation depuis au moins 12 mois sans autre cause pathologique ou physiologique et taux sérique d'œstrogènes et FSH compatibles aux ceux attendus chez une femme ménopausée, ou
- double ovariectomie documentée, ou
- insuffisance ovarienne confirmée.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne et plus chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique,
 - son incidence estimée à environ 37 843 nouveaux cas par an,
 - du besoin médical insuffisamment couvert identifié,
 - et de l'absence de réponse d'IBRANCE à ce besoin médical identifié (absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie),
- IBRANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IBRANCE est important dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et 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.

Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la Commission considère que le service médical rendu par IBRANCE est insuffisant.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Prenant en compte :

- 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),
- et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études,

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.

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

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de 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, prétraité ou non par hormonothérapie :

- en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 54 062¹⁰. Les données de prévalence ne sont pas disponibles,
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-¹¹, soit entre 32 437 et 37 843 nouveaux patients par an,
- 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 (80,3 %)¹⁰, soit entre 26 047 et 30 388 nouveaux patients par an,
- environ 5 à 15% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique, et environ 20 à 30% des stades localisés évolueront vers un stade métastatique^{12 13}, soit entre 7 789 et 13 674 nouveaux patients par an,
- le nombre de patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est estimé à 40%¹⁴, soit entre 4 673 et 8 204 nouveaux patients par an.

Au total, la population cible de IBRANCE est au maximum de 8 204 nouveaux patients par an.

¹⁰ INCa. Les cancers en France. Edition 2015

¹¹ Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790-800

¹² Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon

¹³ Early breast Cancer trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015; 386: 1341-52

¹⁴ Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008 ;19(12):2012-9

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie ».

La Commission donne un avis défavorable à 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 non ménopausées et/ou avec 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 en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie ».

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

► **Conditionnements :**

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

