

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase

 **Intérêt clinique important chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé, et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et progrès thérapeutique mineur par rapport au létrozole ou au fulvestrant**

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les femmes non ménopausées ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme**

L'essentiel

- ▶ IBRANCE a l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2 négatif :
 - en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
 - en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.
- ▶ Deux études de phase III ont démontré un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au létrozole ou au fulvestrant chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie.
- ▶ Aucun gain en survie globale n'a été démontré à ce jour.
- ▶ Ces études ont exclu les patientes atteintes de métastases viscérales symptomatiques et n'ont inclus que très peu de femmes pré/péréménopausées.

Stratégie thérapeutique

- Le choix du traitement systémique du cancer du sein localement avancé ou métastatique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.
- 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 1ère 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.
- En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur la chimiothérapie.
- **Place du médicament 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 :
 - 1ère ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non traitées au préalable ;
 - de 1ère 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.

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

■ **Chez les femmes non 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, 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, IBRANCE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- non ménopausées.

Données cliniques

- L'évaluation du palbociclib repose principalement sur les études de phase III, PALOMA-2 et PALOMA-3, randomisées en double aveugle. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme n'ont pas été incluses de cette étude.
- 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. Toutes les patientes de cette étude étaient ménopausées. 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. 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'étude PALOMA-3 a comparé le palbociclib au placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez 521 patientes prétraitées par hormonothérapie (adjuvant ou métastatique). Environ 20% des patientes de cette étude étaient en pré/périménopause et étaient également traitées par goséréline. 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. En date de cette analyse, 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.
- Le gain en survie sans progression a été au détriment d'une tolérance dégradée avec plus d'événements indésirables de grades ≥3 dans les groupes traités par palbociclib (79,8% versus 27,0% dans PALOMA-2 et (71,0% versus 19,2% dans l'étude PALOMA-3). Le profil de tolérance de palbociclib est surtout marqué par une toxicité hématologique.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- 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+ / 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.
 - Insuffisant chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- IBRANCE apporte une d'amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport 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
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-15873)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »