

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase



Intérêt clinique important en association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prétraitées par hormonothérapie mais pas d'avantage clinique démontré par rapport au fulvestrant seul.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les femmes non ménopausées et/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, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2-) en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapies.
- En association au fulvestrant, sa supériorité a été démontrée par rapport au fulvestrant seul en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 5,4 mois. En revanche, aucun bénéfice sur la survie globale n'a été mis en évidence dans les analyses finales.
- Les données chez les femmes non ménopausées sont limitées.

Indication préexistante *

- IBRANCE a également l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase.

Stratégie thérapeutique

- 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.
- 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, 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 bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.
- 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.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

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.

- En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement de référence reste la chimiothérapie.

■ Place du médicament 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 fulvestrant en tant que traitement de 1^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2^e 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, 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.

Données cliniques

- Les résultats actualisés d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, ayant comparé l'association palbociclib/fulvestrant versus fulvestrant seul sont disponibles. Auparavant seule l'analyse principale avait été évaluée).
- Pour rappel, dans cette étude, la supériorité de l'ajout du palbociclib au fulvestrant a été démontrée sur la 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.
- Dans les analyses finales fournies pour cette réévaluation, 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 IC95% [0,644 ; 1,029], NS.
- Les données chez les femmes non ménopausées dans cette indication sont limitées.
- Le profil de tolérance du palbociclib reste marqué par un risque important de myélosuppression et en particulier de neutropénie. 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 depuis octobre 2018 pour le palbociclib.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par IBRANCE est important en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, sans 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).
- Le service médical rendu* par IBRANCE chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- IBRANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans une indication restreinte.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2019 (CT-17010)
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 »