

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase



Intérêt clinique important en association au létrozole, 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, non prétraitées pour le stade avancé de leur maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédant et progrès thérapeutique mineur par rapport au létrozole seul.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en association à l'exemestane ou l'anastrozole ainsi que 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 avec un inhibiteur de l'aromatase.
- En association au létrozole, sa supériorité a été démontrée par rapport au létrozole seul en termes de survie sans progression (HR = 0,576 IC95% [0,463 ; 0,718], avec un gain absolu de 10,3 mois. Les données de survie globale ne sont toujours pas matures, l'analyse finale est prévue pour 2020.
- Il n'existe aucune donnée documentant son efficacité et sa tolérance en association à l'anastrozole ou à l'exemestane. Les données d'IBRANCE en association au létrozole sont limitées aux femmes ménopausées.

Indication préexistante *

- IBRANCE a également l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

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

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

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 stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

- 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 létrozole en tant que traitement de 1^{ère} 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.

La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de l'ajout systématique d'un inhibiteur des CDK 4/6 à l'hormonothérapie, dès la 1^{ère} 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.

Données cliniques

- Les résultats actualisés d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, ayant comparé l'association palbociclib/létrozole versus létrozole seul sont disponibles. Auparavant seule l'analyse principale avait été évaluée.
- Dans 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 IC95% [0,463 ; 0,718] p<au seuil prévu de. Les analyses de suivi avec un recul plus important mais non prévues au protocole fournies par le laboratoire sont cohérentes avec l'analyse principale. Les données de survie globale ne sont toujours pas disponibles.
- Il n'existe aucune donnée chez les femmes non ménopausées dans cette indication et aucune donnée en association à l'exemestane ou à l'anastrozole.
- 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 chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est :
 - important en association au létrozole chez les femmes 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
 - insuffisant en association à l'anastrozole ou l'exemestane pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- 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 apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole 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 »