AVIS SUR LES MEDICAMENTS

palbociclib

IBRANCE 75 mg, 100 mg et 125 mg,

gélules, comprimés

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- **Cancer du sein**
- **Adultes**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans le « traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

- **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 (letrozole ou anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ;**
- **En association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). »**

Place 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 (palbociclib) représente une option thérapeutique, en association : – 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) ; – 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. En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient et des problématiques de tolérance.
Service médical rendu (SMR)	– **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 (letrozole ou anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ;

	– **IMPORTANT** en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Pas de progrès par rapport au létrozole dans la prise en charge.** Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité du pablociclib en association au létrozole par rapport au létrozole seul sur la survie sans progression avec une différence des médianes de 10,3 mois dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) – mais de l'absence de démonstration d'un gain sur la survie globale, (la Commission rappelle que la spécialité KISQALI (ribociclib) a démontré un bénéfice en termes de survie globale dans ce contexte) ; – de l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie évaluée dans des analyses exploratoires ; – et du profil de tolérance marqué par un risque important d'hématotoxicité ; **la Commission considère que IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés en association au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 anastrazole) 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.** **Pas de progrès par rapport au fulvestrant dans la prise en charge.** Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité du pablociclib en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec une différence de 5,4 mois dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 3) ; – mais de l'absence de démonstration d'un gain sur la survie globale ; – de l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires ; – et du profil de tolérance marqué par un risque important d'hématotoxicité ; **la Commission considère que IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul en 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 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.**
Population cible	La population cible d'IBRANCE est estimée à **entre 7 185 et 8 382** patients par an.
Demande de données	Sans objet

Recommandations particulières	En raison du risque de mésusage des inhibiteurs de CDK 4/6 mis en avant dans le rapport de la CNAM[19], notamment chez les femmes pré-ménopausées, la commission recommande un suivi renforcé des prescriptions d'IBRANCE (palbociclib).

Sommaire

1. Contexte 5

2. Environnement médical 7

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 7

2.2 Prise en charge actuelle 8

2.3 Couverture du besoin médical 10

3. Synthèse des données 10

3.1 Données disponibles 10

3.2 Synthèse des données d'efficacité 11

3.2.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019[17]) 11

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité 12

3.3 Qualité de vie 13

3.4 Profil de tolérance 13

3.4.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 20 mars 2019[2]) 13

3.4.2 Nouvelles données de tolérance 13

3.5 Données d'utilisation 14

3.6 Modification du parcours de soins 16

3.7 Programme d'études 16

4. Discussion 16

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 17

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 18

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents 18

5.3 Service Médical Rendu 18

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 19

5.5 Population cible 20

5.6 Demande de données 22

5.7 Autres recommandations de la Commission 22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT et du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande : – de la Commission sur la base de l'analyse finale des données de survie globale de l'étude pivot PALOMA-2 (Avis du 20/03/2019) – du laboratoire concernant la population cible
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	palbociclib (L01EF01) **IBRANCE 75 mg, gélule** – 3 plaquette(s) PVC polychlortrifluoroéthylène aluminium de 7 gélule(s) (CIP : 34009 300 752 7 2) **IBRANCE 100 mg, gélule** – 3 plaquette(s) PVC polychlortrifluoroéthylène aluminium de 7 gélule(s) (CIP : 34009 300 752 9 6) **IBRANCE 125 mg, gélule** – 3 plaquette(s) PVC polychlortrifluoroéthylène aluminium de 7 gélule(s) (CIP : 34009 300 753 0 2) **IBRANCE 75 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) PVC OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 21 comprimé(s) (CIP : 34009 302 129 3 6) **IBRANCE 100 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) PVC OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 21 comprimé(s) (CIP : 34009 302 129 4 3) **IBRANCE 125 mg, comprimé pelliculé** – plaquette(s) PVC OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 21 comprimé(s) (CIP : 34009 302 129 5 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	**Réévaluation dans un périmètre restreint de l'AMM (uniquement dans les indications remboursables) :** « Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : – 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 (letrozole ou anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ; – En association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). » Cette réévaluation ne concerne donc pas les indications pour lesquels la Commission a octroyé un SMR insuffisant : – les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;

	– les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme en association à l'anastrozole ou l'exemestane. **Pour rappel, l'indication de l'AMM est la suivante** : « 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. 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). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale : 09/11/2016 (procédure centralisée) – Nouveaux CIP (comprimés) obtenus le : 14/02/2020 Engagements dans le cadre de l'AMM : PSUR et PGR.
Conditions et statuts	– **Conditions de prescription et de délivrance** • Liste I • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale. – **Statut particulier** • IBRANCE (palbociclib) a fait l'objet d'une ATU de cohorte entre le 20/11/2015 et le 16/01/2017.
Posologie dans l'indication évaluée	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. (Pour plus de précision, se référer au RCP)
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur réversible des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. Il existe deux autres inhibiteurs de CDK4/6 dans les indications évaluées (ribociliclib et abémaciclib).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, ce traitement est pris en charge dans la population de l'AMM au Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Italie et Espagne. – Aux Etats-Unis, ce traitement est pris en charge dans un libellé quasiment superposable à celui de l'AMM européenne. A noter cependant que contrairement à l'AMM européenne, l'indication inclut le traitement des hommes (indication rajoutée sur la base de données de vie réelles). Le libellé de la FDA est le suivant : « IBRANCE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients RH+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in combination with : • an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women or in men; or • fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy».

Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué IBRANCE (palbociclib) dans l'indication de la présente demande : – Dans l'avis d'inscription du 3 mai 2017[1], la commission a octroyé : • un SMR important uniquement chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2-, - sans atteinte viscérale symptomatique ; • Et un ASMR IV par rapport au létrozole ou au fulvestrant seuls. – Dans l'avis de réévaluation du 20 mars 2019[2], la Commission a reprécisé son avis en fonction des types d'inhibiteurs de l'aromatase et au fulvestrant : • En association au létrozole : un SMR important et un ASMR IV par rapport au létrozole seul • En association au fulvestrant : un SMR important et un ASMR V par rapport au fulvestrant seul • En association à l'anastrozole ou l'exemestane : un SMR insuffisant en l'absence de données.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 6 septembre 2023. • Date d'adoption : 20 septembre 2023. • Date d'examen des observations du laboratoire : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description et épidémiologie de la maladie

Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas estimés par an en 2018[3], le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,7%). Avec 12 146 décès estimés en 2018, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Il existe différents sous-types de cancer du sein se distinguant en gravité et en prise en charge, le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2−) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein[4,5].

[1] HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à IBRANCE (palbociclib) en date du 3 mai 2017 : Haute Autorité de Santé - IBRANCE (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase (has-sante.fr)

[2] HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à IBRANCE (palbociclib) en date du 20 mars 2019 : Haute Autorité de Santé - IBRANCE (palbociclib) (has-sante.fr)

[3] Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

[4] Howlader N, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014;

[5] Vaz-Luis I, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 1 janv 2019;

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Plusieurs facteurs pronostiques défavorables supposés, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire, le grade de la tumeur initiale et la taille de la tumeur primaire[6,7,8,9]. Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients connaissent rechute, soit sous forme de métastase à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale. La médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. En plus de la létalité de cette pathologie, il existe de nombreux impacts psychologiques et physiques ayant des impacts sur la vie quotidienne, vie sociale, vie professionnelle et vie affective et sexuelle.

2.2 Prise en charge actuelle

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

Selon les recommandations récentes de l'ESMO[10] (*European Society for Medical Oncology*) et du NCCN[11] (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2021 ainsi qu'au regard des précédents avis de la CT, la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique dépend principalement des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute, du statut ménopausique et de l'engagement ou non du pronostic vital.

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

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement repose sur l'hormonothérapie[12] +/- en association avec les inhibiteurs des CDK 4/6.

Pour les femmes ménopausées, en 1ère ligne de traitement :

- Si aucun traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase n'a été administré dans les 12 mois précédents, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) en monothérapie ou en association aux inhibiteurs des CDK4/6 peuvent être utilisés. A noter que ribociclib est le seul des inhibiteurs de CDK 4/6 ayant démontré à ce jour un impact sur la survie globale en association au létrozole.

[6] Pan H, Gray R, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 9 nov 2017;

[7] Colleoni M, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 20 mars 2016;

[8] Lafourcade A, et al. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. BMC Cancer. déc 2018;18(1):171.

[9] Stuart-Harris R., et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. the Breast. April 2019;44:153-159.

[10] Gennari, et al. « ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer ». Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 32, no 12 (décembre 2021)

[11] Gradishar, et al. « Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ». Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 20, no 6 (juin 2022)

[12] Il existe plusieurs types d'hormonothérapie :

Les inhibiteurs de l'aromatases :

- Non stéroidiens : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrozole)
- Stéroidiens : AROMASINE (exémestane) uniquement après le tamoxifène

Les anti-oestrogènes : NOVALDEX (tamoxifène) et fulvestrant (FASLODEX)

- Le tamoxifène est également une option de 1ère ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose également d'une AMM en 1ère ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus)
- Si un traitement par inhibiteur de l'aromatase a été administré dans un délai inférieur à 12 mois (rechute précoce), le fulvestrant +/- en association aux inhibiteurs des CDK4/6 reste à privilégier. A noter que seul l'abémaciclib et le ribociclib ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 1ère ligne de rechute précoce.

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie (2ème ligne) :

- Le fulvestrant en association à un inhibiteur de CDK 4/6 est recommandé si aucun inhibiteur de CDK4/6 n'a été utilisé en 1ère ligne. A noter que seul l'abémaciclib et le ribociclib ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 2ème ligne après hormonothérapie.
- Le fulvestrant, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus sont également recommandés.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation (i.e. en association au létrozole et en association au fulvestrant chez les patientes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme) sont les deux autres inhibiteurs des CDK4/6, le ribocliclib et l'abémaciclib comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Ces deux traitements sont pris en charge et ont fait l'objet d'un développement concomitant avec le palbociclib (date d'inclusion du premier patient : 22/02/2013 pour PALOMA-2 et 26/09/2013 pour PALOMA-3).

A noter qu'en association au fulvestrant, l'abémaciclib et le ribociclib ont une place dans la stratégie thérapeutique en 1ère ou 2ème ligne de traitement par hormonothérapie alors que la palbociclib n'a sa place qu'en 2ème ligne.

Tableau 1 : Résumé des évaluations des CCP dans le périmètre de l'évaluation

	Patientes ménopausées atteint d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme	
	En association au létrozole	**En association au fulvestrant**
VERZENIOS (abémaciclib) *Lilly France* AMM le 27/09/2018	Inscription du 12/12/2018 : – SMR important – ASMR V dans la stratégie	Réévaluation du 03/02/2021 : – SMR important – ASMR IV par rapport au fulvestrant seul en 1ère ou 2ème ligne d'hormonothérapie
KISQALI (ribociclib) *Novartis Pharma* AMM le 17/12/2018	Réévaluation du 04/01/2023 : – SMR important – ASMR III par rapport au létrozole seul en 1ère ligne	Réévaluation du 02/12/2020 – SMR important – ASMR IV par rapport au fulvestrant seul en 1ère ou 2ème ligne d'hormonothérapie

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par IBRANCE (pablociclib), VERZENIOS (abemaciclib) et KISQALI (ribociclib). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives, bien tolérées qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Une synthèse des études disponibles avec IBRANCE (palbociclib) figure dans le tableau ci-dessous. En gras sont mentionnées les nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation et analysées dans le présent avis

Tableau 2: : Résumé des données disponibles pour palbociclib dans le périmètre de l'indication évaluée

	En association au létrozole	En association au fulvestrant
Efficacité	– **Etude PALOMA-1 (NCT00721409)**[13] : phase II en ouvert • palbociclib/ létrozole vs létrozole seul • 165 patients en 1ère ligne de traitement Analyse finale du 12/05/2012 (SSP et SG) – **Etude PALOMA-2 (NCT01740427)**[14] : phase III en double aveugle • palbociclib/létrozole vs létrozole seul • 666 patients en 1ère ligne de traitement Analyse du 26/02/2016 sur la SSP **et du 15/11/2021 sur la SG**	– **Etude PALOMA-3 (NCT01942135)** [15] : phase III en double aveugle • palbociclib/fulvestrant vs fulvestrant seul • 521 patients ménopausés ou pré/périménopause en 2ème ligne Analyse du 05/12/2014 sur la SSP, du 01/04/2018 sur la SG et **de suivi du 17/08/2020**
	– **Etude PARSIFAL (NCT02491983)**[16] • fulvestrant/palbociclib vs létrozole/palbociclib • 486 patients ménopausés ou préménopause en 1ère ou 2ème ligne • Analyse du 31/01/2020	
Tolérance	– **Données cliniques :** • **PALOMA-2** du 31/05/2017 et du **15/11/2021,** • **PALOMA-3** du 05/12/2014 et du **17/08/2020,** • **PARSIFAL du 31/01/2020** – **PGR : Version 1.9 du 25/02/2022** – **PSUR : n°13 et 14 du 03/08/2019 au 02/08/2022**	
D'utilisation	– **Etude PALOMAGE**[17] **: étude observationnelle longitudinale nationale** • mise en place par la SoFoG (Société Francophone d'Onco-Gériatrie) • 807 patientes de âgées de >70 ans en 1ère ou 2ème ligne de traitement **Analyse du 13/10/2021**	

[13] 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

[14] Finn RS et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+ LET) versus placebo plus letrozole (PBO+ LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2− ABC): Analyses from PALOMA-2. 2022.

[15] Cristofanilli, M. et al. Overall Survival with Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research (2022). https://doi.org:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305

[16] Llombart-Cussac, A. et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 7, 1791-1799 (2021). https://doi.org:10.1001/jamaoncol.2021.4301

[17] Caillet, Philippe, et al. "PALOMAGE, a French real-world cohort of elderly women beyond age 70 with advanced breast cancer receiving palbociclib: Baseline characteristics and safety evaluation." (2021): 1012-1012.

– **Etude de l'institut Curie[18] : observationnelle rétrospective**
  - 310 patientes traitées avec le palbociclib en 1ère ou 2ème ligne
    Analyse du 31/12/2019

– **Rapport charge et produits de la CNAM de juillet 2021 sur le bon usage des CDK 4/6[19]**
– **Données de ventes du GERS au 30 septembre 2022**

A noter que le laboratoire a également fourni deux études observationnelles rétrospectives américaines issues de la base FLATIRON :

- P-REALITY[20] comparant l'association palbociclib/létrozole *versus* le létrozole seul chez 1420 patients en 1ère ligne de traitement. S'agissant de données rétrospectives de comparaisons indirectes *versus* létrozole alors que nous disposons de comparaisons prospectives via l'étude pivot PALOMA 2, cette étude ne sera donc pas retenue dans cet avis ;
- P-REALITY-X[21] comparant l'association Palbociclib/Inhibiteur de l'aromatase *versus* inhibiteur de l'aromatase seul chez 2888 patients en 1ère ligne de traitement. Du fait de l'association à d'autres inhibiteurs de l'aromatase que le létrozole, avec lesquels le palbociclib n'est pas pris en charge en France, SMRi obtenu le 05 avril 2017, cette étude ne sera pas analysée dans cet avis ;
- De plus, l'étude PADA-1[22] avait pour objectif d'étudier l'intérêt d'une permutation précoce du traitement par fulvestrant/palbociclib versus la poursuite du traitement initial par l'association d'un inhibiteur de l'aromatase et du palbociclib chez des patients ayant une élévation du taux de mutation ESR1. Compte tenu de son objectif : étude de stratégie, elle ne sera pas détaillée dans ce document.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019Erreur ! Signet non défini.)

Chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

- **En association au létrozole** (patients n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents), dans l'étude PALOMA-2 :
  - Sur la survie sans progression (critère de jugement principal) : la supériorité de l'ajout du palbociclib au létrozole a été démontrée : 24,8 mois versus 14,5 mois, soit une différence de +10,3 mois : HR = 0,576 ; $IC_{95\%}$ [0,463 ; 0,718] ;

[18] Porte, B. et al. Real life efficacy of palbociclib and endocrine therapy in HR positive, HER2 negative advanced breast cancer. Breast 54, 303-310 (2020). https://doi.org:10.1016/j.breast.2020.11.008

[19] Rapport Charges et produits - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 (juillet 2021), https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf

[20] DeMichele, A. et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. Breast Cancer Res 23, 37 (2021). https://doi.org:10.1186/s13058-021-01409-8

[21] Rugo, H. S. et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer 8, 114 (2022). https://doi.org:10.1038/s41523-022-00479-x

[22] Bidard, F. C. et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. Oncology (2022). https://doi.org:10.1016/S1470-2045(22)00555-1

- Sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : les données n'étaient pas matures.

– **En association au fulvestrant** chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces), dans l'étude PALOMA-3 :
  - Sur la survie sans progression (critère de jugement principal) : la supériorité de l'ajout du palbociclib au fulvestrant a été démontrée : médiane de 9,2 mois versus 3,8 mois, soit une différence de +5,4 mois : HR=0,422 ; $IC_{95\%}$ [0,318 ; 0,560] ;
  - Sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée : médiane de 34,9 mois versus 28 mois, HR= 0,814 ; $IC_{95\%}$ [0,644 ; 1,029], NS.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

3.2.2.1 Etude PALOMA-2[14] (En association au letrozole en 1ère ligne) – Analyse du 15 novembre 2021 (données finales de la survie globale)

Pour rappel, il s'agit d'une étude de supériorité, de phase III, randomisée (2 :1), double aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'association létrozole/palbociclib au létrozole seul chez 666 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- non traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique.

La survie sans progression (critère de jugement principal) avait été précédemment analysée et la supériorité de l'association sur ce critère avait été démontrée. La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé et son analyse finale était prévue au protocole après la survenue de 390 décès, dans la population ITT, avec gestion du risque alpha pour la multiplicité des analyses.

Après un suivi médian de 90 mois, un total de 405 décès ont été recensés, dont 273 (61,5%) dans le groupe létrozole + palbociclib et 132 (59,5%) dans le groupe létrozole + placebo. Aucune différence n'a été mise en évidence sur ce critère de jugement, la médiane de survie globale a été de 53,9 mois ($IC_{95\%}$ [49,8 ; 60,8]) dans le groupe palbociclib + létrozole versus 51,2 mois ($IC_{95\%}$ [43,7 ; 58,9]) dans le groupe placébo + létrozole, HR = 0,956 ; $IC_{95\%}$ [0,777; 1,177] ; NS.

3.2.2.2 Etude PALOMA-3[15] (en association au fulvestrant en 2ème ligne) – Analyse de suivi du 17 août 2020

Les résultats de cette analyse de suivi sont exploratoires. A la date du 17 aout 2020, après un suivi médian de 73,3 mois, le nombre de décès était de 393 sur 521 patients randomisés (75%). Ainsi la médiane de survie globale était de 34,8 mois dans le groupe palbociclib en association au fulvestrant et de 28 mois dans le groupe placebo en association au fulvestrant.

3.2.2.3 Etude PARSIFAL (Etude comparant association au letrozole vs au fulvestrant en 1ère ligne)

Il s'agit d'une étude de phase II, comparative, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de palbociclib en association au fulvestrant par rapport au palbociclib en association au létrozole en termes de survie sans progression (SSP) chez les patientes en première ligne de traitement d'un cancer du sein avancé ou métastatique HER2-/RH+.

A la date du gel des données, le 31/01/2020, 486 femmes ont été randomisées dans l'étude pour recevoir palbociclib + fulvestrant (n=243) ou palbociclib + létrozole (n=243). La médiane de suivi était de 32 mois.

L'âge médian était de 63 ans (min-max : 25-90), une maladie viscérale était présente chez 233 patientes (47,9%) et la majorité des patientes (95,1%) avaient un score ECOG 0 ou 1.

L'analyse finale a été effectuée sur le critère de jugement principal, la survie sans progression médiane sur la population ITT après l'observation de 256 événements (soit 100% du nombre d'évènements 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 : 27,9 mois dans le groupe fulvestrant + palbociclib vs 32,8 mois dans le groupe létrozole + palbociclib (HR = 1,13 ; $IC_{95\%}$ [0,89 ; 1,45], NS]).

La supériorité n'ayant pas été démontrée, la non-infériorité a été testée. L'étude n'a pas permis de conclure à la non-infériorité car l'intervalle de confiance associé au HR n'était pas intégralement en dessous de la borne de non-infériorité de 1,21.

L'étude PARSIFAL n'a pas permis de démontrer ni la supériorité, ni la non-infériorité d'une association de palbociclib au fulvestrant par rapport à une association au letrozole, en première ligne de traitement du cancer du sein HER2- / RH+, localement avancé ou métastatique.

3.3 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[23] et PALOMA-3) ont été collectées à travers des outils spécifiques tels que les questionnaires 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast' (FACT-B) et EORTCQLQ-C30, et des outils moins spécifiques tels que le EuroQOL 5 dimensions (EQ-5D). Ils ont été détaillés dans l'avis d'inscription du 3 mai 2017. En raison du caractère exploratoire de ces analyses, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 20 mars 2019[2Erreur ! Signet non défini.])

Les 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. Dans les essais cliniques, 77% des patients traités par palbociclib ont eu un événement indésirable de grade 3 ou 4 (principalement des neutropénies sévères) contre 24% chez les patients traités par létrozole ou fulvestrant seul.

3.4.2 Nouvelles données de tolérance

Dans le cadre des études cliniques randomisées PALOMA-2 et PALOMA-3, les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquents (≥ 20 %), rapportés chez les patients recevant du palbociclib ont été les suivants : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie,

[23] 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

diarrhée, alopécie et thrombopénie. Les effets indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement par palbociclib ont été les suivants : neutropénie, leucopénie, infections, anémie, élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), fatigue et élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT).

L'étude PARSIFAL suggère que les profils de tolérance étaient similaires entre les groupes palbociclib + létrozole et palbociclib + fulvestrant et qu'ils étaient conformes aux profils de tolérance connus des études PALOMA. Il suggère également davantage de réductions de dose chez les patients traités par palbociclib + létrozole.

Le résumé des risques importants issus du PGR version 1.9 (datée du 25 février 2022) identifie la reproduction et la toxicité du développement comme un nouveau risque important potentiel.

Selon les informations des PSUR couvrant la période du 03 août 2019 au 02 août 2022, de manière cumulée, environ 502 043 patients ont été exposés dans le monde au palbociclib commercialisé depuis la première autorisation de mise sur le marché du produit le 3 février 2015.

Au cours de l'évaluation du PSUR couvrant la période du 03 août 2019 au 02 août 2020, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de phamacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) de l'Agence européenne des médicaments a considéré qu'une relation de causalité entre le palbociclib et le lupus érythématuex cutané (LEC) était une possibilité raisonnable. A la suite de ce signal, le RCP a été modifié pour intégrer ce risque à la section 4.8 « effets indésirables » du RCP avec une fréquence décrite comme 'peu fréquent' et la notice a été revue. Au cours de l'évaluation du PSUR couvrant la période du 03 août 2021 au 02 août 2022, le PRAC a considéré qu'une relation de causalité entre les EI, thromboembolies veineuses et le syndrome main-pied, et le palbociclib était une possibilité raisonnable. A la suite de ce signal, le RCP a été modifié pour intégrer ce risque à la section 4.8 « effets indésirables » du RCP avec une fréquence décrite comme 'fréquent'.

Depuis la dernière évaluation, les effets indésirables tous grades confondus, les plus fréquents (≥ 20 %), rapportés chez les patients recevant du palbociclib au cours d'études cliniques randomisées comme rapportés dans le RCP restent inchangés sauf pour l'ajout de la thrombopénie (22,2%) et de l'élévation des enzymes hépatiques (respectivement 11,4% et 10,6% pour l'ASAT et pour l'ALAT).

3.5 Données d'utilisation

Rapport charges et produit de la CNAM, juillet 2021 - Promouvoir le bon usage des médicaments anticancéreux inhibiteurs des CDK 4 et 6[19]

En France, les données de remboursement des médicaments anticancéreux inhibiteurs des CDK 4 et 6 représentent plus du double de la population cible prévue pour les spécialités IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) : 10894 patients ont eu une initiation de traitement en 2019, 11387 en 2018.

Cet écart pourrait notamment s'expliquer, pour 14%, par une utilisation chez des patients de moins de 50 ans, a priori non ménopausées. Une autre explication du large dépassement de la population cible pourrait être la prescription chez des patients avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, indication pourtant non prise en charge.

Il a été également soulevé un turn-over important des patients ainsi qu'une stratégie thérapeutique non conforme aux derniers arrêtés de prise en charge publiés au Journal officiel dans 22% des cas par rapport aux indications thérapeutiques remboursables.

Efficacité en vie réelle palbociclib + hormonothérapie dans le cancer du sein avancé RH+ / HER2- – Institut Curie[18]

Il s'agit d'une étude rétrospective, non comparative et monocentrique à l'Institut Curie de Paris, France. La période choisie pour l'extraction a été de novembre 2016 à décembre 2018. Les patientes incluses étaient les femmes pré-ménopausées ou ménopausées, de 18 ans ou plus, traitées pour un cancer du sein avancé par palbociclib en 1ère ou 2ème ligne, à l'Institut Curie entre le 9 novembre 2016 et le 31 décembre 2018 et ayant eu au moins une consultation de suivi sous traitement par palbociclib. Le nombre total de patientes identifiées était de 721 patientes, dont seules 310 répondaient aux critères d'inclusion (317 patientes ont été exclues car elles étaient traitées en 3ème ligne ou plus).

Les critères évalués étaient la survie sans progression, la survie globale, et la tolérance en vie réelle. Une description des facteurs pronostiques de la survie sans progression était également prévue.

Parmi les 310 patientes inclus dans l'étude, 225 patientes étaient traitées en première ligne et 85 patientes étaient traités en deuxième ligne. L'âge moyen des patientes inclus était de 61,8 ans et 81,6% des patientes étaient ménopausées. Parmi les patientes inclues, 51% de patientes avaient des localisations viscérales du cancer et 32,3% de patientes avaient des métastases osseuses uniquement. 122 (39,3%) patientes étaient hormono-naïves, 96 (31%) étaient hormono-sensibles et 92 (29,7%) étaient hormono-résistantes.

A la date de l'extraction des données, le 31/12/19, le suivi médian était de 20,7 mois. Palbociclib a été associé au létrozole dans 62,9% des cas et au fulvestrant dans 33,2% des cas. L'analyse a suggéré une survie sans progression médiane de 21,3 mois ($IC_{95\%}$[17,5 ; 25,2]) dans la population générale de l'étude. Cette médiane était de 23 mois dans le sous-groupe de malades en 1ère ligne de traitement et de 13,1 mois en 2ème ligne.

Les auteurs de cette étude suggèrent de retenir des facteurs pronostiques négatifs pour la survie sans progression, identifiés via une analyse multivariée : statut ECOG=2, le prétraitement par hormonothérapie et la présence de 3 sites métastatiques ou plus. Cependant, compte tenu de la méthodologie de l'étude, ces données ne sont pas retenues.

Au total, 46 patientes étaient décédées au moment du gel de base et la médiane de la survie globale n'était pas atteinte.

Compte tenu du nombre restreint de patientes retenues pour cette analyse (310 patientes parmi 721 patientes traitées à l'institut Curie pour la même période), les résultats ne peuvent être retenus.

Etude PALOMAGE[17]

Il s'agit d'une cohorte prospective française longitudinale évaluant palbociclib en conditions réelles d'utilisation chez les patientes de 70 ans et plus, présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- à l'initiative de la SoFoG (Société Francophone d'Onco-Gériatrie).

Deux cohortes ont été constituées pour suivre un total de 807 patientes recrutées parmi 815 patientes identifiées entre octobre 2018 et octobre 2020 (le laboratoire n'a pas fourni le nombre total de patientes traitées durant la même période dans les centres participants) :

- 400 patientes dans la cohorte A avec une hormonothérapie adjuvante en rechute tardive et/ou aucun traitement systémique antérieur pour un cancer du sein avancé ;
- 407 patientes dans la cohorte B avec une hormonothérapie adjuvante en rechute précoce et/ou au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

L'âge médian était de 78 ans (69-98) et l'indice de performance ECOG était ≥ 2 chez 17,9% des patientes. Parmi ces patientes, 32,1 % avaient uniquement des métastases osseuses et 44% avaient

une maladie viscérale. Par ailleurs, 94,6% des patientes de la cohorte A étaient traitées en première ligne et 64,2% des patientes de la cohorte B étaient traitées en deuxième ligne ou plus.

A la date de l'analyse le 13/10/2021, le taux d'arrêt définitif du palbociclib n'était disponible que chez les patientes résistantes à l'hormonothérapie (cohorte B). Il était de 28,8% à 6 mois. La principale raison pour l'arrêt était la progression de la maladie (17,7%, 67 patientes). Les données de qualité de vie ne sont pas exploitables compte tenu de la nature de l'étude.

Ventes IBRANCE – source GERS

La grande majorité des ventes d'IBRANCE (palbociclib) est en officine de ville (98,3%). Une petite moitié (47,5%) correspond au dosage 125 mg, 31,4% au dosage 100 mg et 21,1% au dosage 75 mg. (Tableau 3)

Tableau 3 Données GERS IBRANCE au cumul mobile 12 mois à fin sept. 2022 (nombre de comprimés)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
IBRANCE 125 mg	1 419 117	23 667	1 442 784 (47,5%)
IBRANCE 100 mg	939 267	15 456	954 723 (31,4%)
IBRANCE 75 mg	631 491	11 550	643 041 (21,1%)
Total	2 989 875 (98,3%)	50 673 (1,7%)	3 040 548

3.6 Modification du parcours de soins

IBRANCE (palbociclib) s'administre par voie orale de façon quotidienne par cycle de 21 jours comme les autres inhibiteurs de CDK 4/6. A noter que ces traitements nécessitent une surveillance hématologique rapprochée.

3.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, aucune nouvelle étude dans le périmètre de l'indication évalué n'est en cours. A noter que dans le cancer du sein HER2+, une étude de phase III est en cours avec des résultats attendus pour 2026.

4. Discussion

Lors du dernier examen d'IBRANCE (palbociclib) 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 au létrozole, la Commission de la Transparence avait souhaité réévaluer le médicament à la lumière des données de l'analyse finale de la survie globale de l'étude PALOMA-2.

Lors de la précédente évaluation, dans l'étude PALOMA-2, 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) : médiane de 24,8 mois versus 14,5 mois, soit une différence de 10,3 mois : HR = 0,576 ; $IC_{95\%}$[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 étaient cohérentes avec l'analyse principale.

Nouvelles données d'efficacité

Les nouvelles données d'efficacité de l'étude PALOMA-2 n'ont pas démontré la supériorité de l'ajout du palbociclib au létrozole en termes de survie globale. Les résultats de l'analyse finale sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé ont été non significatives : HR = 0,956 ; IC95% [0,777; 1,177] ; NS.

Données actualisées de tolérance

Les nouvelles données de tolérance ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance du palbociclib précédemment établi marqué principalement par une hématotoxicité (neutropénies, infections, thrombocytopénies et leucopénies).

- Le risque sur la reproduction et la toxicité du développement est identifié comme un nouveau risque important potentiel dans le PGR ;
- Les PSURs identifient une possible relation de causalité entre le palbociclib et le lupus érthémateux cutané (LEC), les thromboembolies veineuses et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied). Le RCP fait état de ces nouveaux effets indésirables.

Données d'utilisation

Un risque de mésusage a été identifié dans le rapport charges et produit de la CNAM (juillet 2021). Les nouvelles données d'utilisation n'ont pas permis d'écarter ce risque.

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues de l'étude PALOMA-2 ayant démontré une supériorité de l'association palbociclib + létrozole par rapport au létrozole seul en termes de survie sans progression mais non sur la survie globale, l'association d'IBRANCE (palbociclib) au létrozole a un impact sur la morbidité non maintenu sur la mortalité. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact d'IBRANCE (palbociclib) en association sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation (périmètre restreint par rapport à l'AMM), « Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

- **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 (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ;**
- **En association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) » :**

5.1 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 (palbociclib) représente une option thérapeutique, en association :

- 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).
- 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.

En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient et des problématiques de tolérance

La prise en charge des effets indésirables hématologiques associés à l'utilisation d'IBRANCE (palbociclib) 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 (palbociclib) 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) ≥ 1 000/mm^3 et une numération plaquettaire ≥ 50 000/mm^3 sont recommandées pour recevoir IBRANCE (palbociclib).

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 (palbociclib) à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2 à savoir VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib).

5.3 Service Médical Rendu

- 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.
- Rapport efficacité/effets indésirables :
  - Important en association au létrozole,
  - Important en association au fulvestrant.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- En association au létrozole et en association au fulvestrant, il s'agit d'un traitement de 1ère ligne (cf. paragraphe 5.1).

➔ L'association du palbociclib au fulvestrant représente une option thérapeutique uniquement chez les patients ayant été traités antérieurement par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces, cf. paragraphe 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique engageant le pronostic vital et de sa prévalence élevée,
- du besoin médical partiellement couvert par les autres inhibiteurs de CDK 4/6,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
  - de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact positif ou négatif sur l'organisation et le parcours de soin,

IBRANCE (palbociclib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés, est important uniquement :

- **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 (letrozole ou anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ;**
- **en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication retenue et aux posologies de l'AMM.

➔ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

➔ En association au létrozole

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du pablociclib en association au létrozole par rapport au létrozole seul sur la survie sans progression avec une différence des médianes de 10,3 mois dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) ;
- mais de l'absence de démonstration d'un gain sur la survie globale, (la Commission rappelle que la spécialité KISQALI (ribociclib) a démontré un bénéfice en termes de survie globale dans ce contexte) ;
- de l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie évaluée dans des analyses exploratoires ;

- et du profil de tolérance marqué par un risque important d'hématotoxicité ;

la Commission considère que IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés, en association au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 anastrazole) 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.

➔ **En association au fulvestrant**

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du pablociclib en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec une différence de 5,4 mois dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 3) ;
- mais de l'absence de démonstration d'un gain sur la survie globale ;
- de l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires ;
- et du profil de tolérance marqué par un risque important d'hématotoxicité ;

la Commission considère que IBRANCE (palbociclib) 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules et comprimés, en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul en 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 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.

5.5 Population cible

La population cible d'IBRANCE (palbociclib) 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 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58459[8,9] ;
- La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12%[31,32] ;
- Entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-[33,34] soit entre 35075 et 40921 patients ;

- 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%[8]), soit entre 28060 et 32737 patientes.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

1. **Les patients ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade métastatique**

On estime que 12% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique[31,32], soit entre 3367 et 3928 patients. Le pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme a été estimé au minimum 85%[34] sur la base de données récentes issues de la base ESME évaluant la part des patientes avec une métastases viscérale et des symptômes associés au diagnostic. Ainsi, entre 2862 et 3339 patientes seraient éligibles à un traitement de première ligne par IBRANCE + létrozole.

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

2. **Les patients 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. 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 (palbociclib), sont concernés les patients diagnostiqués jusqu'en 2016 (Annexe sur l'estimation de la population cible). Ainsi, le nombre de patients en rechute tardive a été estimé entre 1983 et 2313.

Compte tenu du pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85% (cohorte ESME)[34], la population des patients éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 1686 et 1966 patientes.

3. **Les patients 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 6 ans qui suivent le diagnostic (5 ans de traitement adjuvant puis 12 mois suivant la fin du traitement).

D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (cf. plus haut), on estime entre 3103 et 3620 le nombre de patientes en récidive en 2021 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 6 ans (diagnostic entre 2016 et 2021)[8].

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85%[34], entre 2638 et 3077 patients récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association IBRANCE + fulvestrant.

Compte tenu d'une estimation conservatrice du pourcentage de patients avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la population cible d'IBRANCE (palbociclib) est estimée au minimum à :

- **2862 à 3339 patients 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 2ème ligne) ;**
- **1686 à 1966 patients éligibles à une hormonothérapie de 1ère ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;**
- **2638 à 3077 patients éligibles à une hormonothérapie de 1ère ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante.**

La population cible d'IBRANCE est estimée à entre 7185 et 8382 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

En raison du risque de mésusage des inhibiteurs de CDK 4/6 mis en avant dans le rapport de la CNAM[19], notamment chez les femmes pré-ménopausées, la commission recommande un suivi renforcé des prescriptions d'IBRANCE (palbociclib).

© Haute Autorité de santé – octobre 2023