

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

IBRANCE 75 mg, gélule ; CIS 67316379

IBRANCE 100 mg, gélule ; CIS 68016146

IBRANCE 125 mg, gélule ; CIS 60321676

Saint-Denis,

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

IBRANCE 75 mg, gélule,

IBRANCE 100 mg, gélule,

IBRANCE 125 mg, gélule,

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le 16 janvier 2026, complétée le 28 janvier 2026, le 5 février 2026 et le 7 mai 2026 ;

Nom du demandeur : Pfizer

Dénomination des médicaments : IBRANCE 75 mg, gélule, IBRANCE 100 mg, gélule et IBRANCE 125 mg, gélule

DCI/nom de code : Palbociclib

Indication thérapeutique revendiquée :

IBRANCE est indiqué en association avec un traitement anti-HER2 et une hormonothérapie dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH-positif, HER2 positif, localement avancé ou métastatique, après un traitement d'induction.

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) dans le cancer du sein HER2 positif.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « IBRANCE 75 mg, gélule, IBRANCE 100 mg, gélule et IBRANCE 125 mg, gélule » dans l'indication thérapeutique revendiquée en l'état des données disponibles.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Directeur Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

APAC_AAP_FOR02 v01

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Les spécialités IBRANCE 75, 100 et 125 mg gélules à base de palbociclib disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 9 Novembre 2016 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 ou 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.

Une demande d'extension d'indication de l'AMM dans la même indication que celle revendiquée dans le cadre de la présente demande d'accès précoce est actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique**

Le médicament disposant d'une AMM centralisée, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- **Au plan clinique :**

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK) hautement sélectif et réversible. La cycline D1 et les CDK4/6 sont en aval de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire.

La prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement avancé RH+/HER2+ repose actuellement sur les recommandations internationales sur une séquence thérapeutique en deux temps. En première ligne, une phase d'induction par chimiothérapie (généralement à base de taxane) associée à une double inhibition HER2 (trastuzumab + pertuzumab) est recommandée. En l'absence de progression, une phase de maintenance est instaurée, combinant un traitement anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) et une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant).¹ D'après le laboratoire demandeur, la population cible d'IBRANCE dans l'indication concernée par le présent dossier peut être estimée à 850 patients par an.

L'efficacité et la sécurité du palbociclib en association avec un traitement anti-HER2 et une hormonothérapie a été évaluée dans le cadre de l'étude PATINA, une étude internationale, randomisée, en ouvert, multicentrique, menée chez des patients atteints d'un cancer du sein RH-positif, HER2-positif, localement avancé ou métastatique, qui ne présentaient aucun signe de progression de la maladie après un traitement d'induction de leur maladie avancée (traitement d'entretien).

Au total, 518 patientes ont été randomisées (1:1) dans le groupe palbociclib en association avec un traitement anti-HER2 et une hormonothérapie ou dans le groupe de traitement considéré comme standard anti-HER2 et hormonothérapie seuls. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation du pertuzumab (oui ou non), d'un traitement anti-HER2 antérieur en (néo)djuvant (oui ou non), du type d'hormonothérapie associée (Inhibiteur

¹ **ESMO.** ESMO Living Guideline: HER2-positive breast cancer – HR-positive metastatic breast cancer, first-line treatment. Disponible à : <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline-duplicated/her2-positive-breast-cancer/hr-positive-mbc-first-line-treatment>
APAC_AAP_FOR02 v01

de l'aromatase ou fulvestrant) et de la meilleure réponse au traitement d'induction (Réponse complète ou Réponse partielle vs maladie stable) déterminée par l'évaluation de l'investigateur. Le palbociclib a été administré par voie orale à une dose de 125 mg par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, et a été poursuivi tant que le patient tirait un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les femmes préménopausées participant à l'étude ont reçu un agoniste de la LH-RH lorsque cela était approprié dans le cadre de l'étude PATINA.

Les patients inclus dans cette étude avaient un âge médian de 53 ans (entre 28 et 84 ans). La majorité des patients participant à l'étude étaient caucasiens (77,4 %), présentaient un indice ECOG PS de 0 ou 1 (99,4 %) et 61,8 % étaient des femmes ménopausées. Les patients présentaient une maladie métastatique ou une maladie ne pouvant faire l'objet d'une résection ou d'une radiothérapie à visée curative et avaient reçu en moyenne 6 cycles de chimiothérapie d'induction en association avec un traitement anti-HER2 avant leur inclusion dans l'étude. 50,0 % présentaient des métastases viscérales, 32,6 % des métastases hépatiques et 17,2 % des métastases pulmonaires. La répartition des patients selon les 4 facteurs de stratification basés sur la randomisation était similaire entre les 2 groupes de traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1. La SSP est définie comme le délai entre la randomisation et la première progression tumorale objectivée selon les critères RECIST 1.1, ou le décès toutes causes confondues, selon l'évènement survenant en premier.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient notamment la survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès, toutes causes confondues.

Efficacité

- **SSP évaluée par l'investigateur en population ITT (critère de jugement principal)** : À la date du gel des données du 15 octobre 2024, avec un suivi médian de 52,6 mois, l'analyse primaire montre une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras palbociclib, avec une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 24% (HR=0,76 (IC95% [0,59 ; 0,97]) ; p unilatéral =0,0134). La médiane de SSP était de 44,4 mois (IC 95 % : 33,0 - 60,7) dans le bras palbociclib contre 29,9 mois (IC 95 % : 23,4 - 39,2) dans le bras contrôle, soit un gain absolu de 14,5 mois.
- **SG en population ITT (critère de jugement secondaire - évaluation par l'investigateur)** : Les données de SG étaient immatures à la date de gel des données. Aucune conclusion sur la SG ne peut être faite à l'heure actuelle.

La SSP évaluée par l'investigateur ne constitue pas un critère de jugement principal privilégié dans les études en ouvert, en raison du risque de biais d'évaluation par l'investigateur. Dans le cas présent, le résultat principal de SSP évaluée par l'investigateur est statistiquement limite (à la limite de la positivité), dans un contexte de censures non administratives substantielles notamment avec un nombre de patients importants perdus de vue dans les deux bras de traitement. Par ailleurs, le critère qui aurait été préférentiellement attendu comme critère principal, à savoir la SSP évaluée par revue centralisée indépendante en aveugle, a été fourni uniquement à titre d'analyse de sensibilité et n'a pas atteint la significativité statistique. Aussi, aucun élément substantiel en faveur de l'efficacité n'est apporté ni par le critère de jugement principal ni par les critères de jugement secondaires.

Tolérance

Le profil de tolérance observé du palbociclib dans PATINA est cohérent avec le profil de sécurité connu du palbociclib. Des effets additifs, lié à l'ajout du palbociclib au traitement standard, sont toutefois observés avec une incidence plus élevée de certaines toxicités, notamment digestives, ainsi qu'une fréquence plus importante d'adaptations posologiques et d'arrêts définitifs de traitement.

L'étude PATINA était une étude en ouvert évaluant l'ajout du palbociclib au traitement standard en situation de maintenance de première ligne du cancer du sein avancé HER2-positif/HR-positif. Dans ce contexte, la toxicité additionnelle associée à l'ajout du palbociclib doit être appréciée au regard du bénéfice observé. Les données d'efficacité disponibles à ce jour ne permettent pas d'établir l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée avec un niveau de robustesse suffisant.

Conclusion :

Compte tenu de ce qui précède et notamment du caractère insuffisant de la démonstration d'efficacité dans l'indication revendiquée ajoutée à la toxicité additionnelle observée avec l'ajout du palbociclib au traitement anti-HER2 et à l'hormonothérapie, l'ANSM ne peut attester à ce jour d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament IBRANCE dans l'indication thérapeutique « IBRANCE est indiqué en association avec un traitement anti-HER2 et une hormonothérapie dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH-positif, HER2 positif, localement avancé ou métastatique, après un traitement d'induction. 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) dans le cancer du sein HER2 positif. »