



IBRANCE®

Gélules : 125 mg, 100 mg et 75 mg

FL/21

Palbociclib

Date : 01/2021, V0.02

Marché de référence : Etats-Unis

Tunisie

**Mention Légale Longue**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IBRANCE® 75 mg  
IBRANCE® 100 mg  
IBRANCE® 125 mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IBRANCE® 75 mg : Chaque gélule contient 75 mg du palbociclib.  
IBRANCE® 100 mg : Chaque gélule contient 100 mg du palbociclib.  
IBRANCE® 125 mg : Chaque gélule contient 125 mg du palbociclib.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules IBRANCE® (palbociclib), voie orale

Gélules de 75 mg : gélules en gélatine dures opaques, de taille 2, constituées d'une coiffe et d'un corps de couleur orange clair sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 75 » sur le corps.

Gélules de 100 mg : gélules en gélatine dures opaques, de taille 1, constituées d'une coiffe de couleur caramel et d'un corps de couleur orange clair sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 100 » sur le corps.

Gélules de 125 mg : gélules en gélatine dures opaques, de taille 0, constituées d'une coiffe et d'un corps de couleur caramel sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 125 » sur le corps.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

IBRANCE est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2- en association avec :

- Le létrozole, comme première thérapie endocrinienne chez les femmes ménopausées, ou
- Le fulvestrant chez les femmes dont la maladie progresse après une thérapie endocrinienne.

L'indication en association avec le létrozole est validée dans le cadre du processus d'approbation accéléré sur la base des données de survie sans progression. L'approbation durable de cette indication peut être contingentée à la vérification et la description de l'avantage clinique lors d'un essai confirmatoire.

### 4.2 Posologie et administration

La dose recommandée d'IBRANCE est une gélule de 125 mg prise par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivie d'une période d'arrêt de 7 jours, ce qui correspond à un cycle complet de 28 jours. IBRANCE doit être pris pendant le repas .

Lorsqu'il est co-administré avec du palbociclib, la dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg, une fois par jour tout au long du cycle de 28 jours. Consultez les informations de prescription du létrozole.

Lorsqu'il est co-administré avec du du palbociclib, la dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administré les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Consultez les informations de prescription du fulvestrant.

Recommandez aux patientes de prendre leur dose d'IBRANCE à peu près à la même heure chaque jour.

Si la patiente vomit ou oublie de prendre une dose, elle ne doit pas prendre une autre dose. Elle doit prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Les gélules d'IBRANCE doivent être avalées entières sans les mâcher, les écraser ou les ouvrir au préalable. Les gélules ouvertes, fendues ou abîmées ne doivent être avalées.

Les femmes pré-ménopausées/ménopausées qui sont traitées avec IBRANCE associé à du fulvestrant doivent recevoir des agonistes de l'hormone lutéinisante (LHRH), conformément aux normes de pratique clinique en vigueur.

### **Ajustements posologiques**

Les ajustements posologiques recommandés en présence d'effets indésirables sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3.

**Tableau 1. Modification de dose recommandée pour le traitement des effets indésirables**

<b>Type de dose</b>	<b>Dose</b>
Dose initiale recommandée	125 mg/jour
Premier ajustement posologique	100 mg/jour
Second ajustement posologique	75 mg/jour*

\*Si un nouvel ajustement posologique inférieur à 75 mg/jour est nécessaire, interrompez le traitement.

**Tableau 2. Ajustement et gestion de la posologie<sup>a</sup> – Toxicités hématologiques**

Contrôlez la numération-formule sanguine complète avant de commencer un traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, au jour 14 des deux premiers cycles et conformément aux indications cliniques.	
Grade CTCAE	Ajustements posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3	<p>Jour 1 du cycle :</p> <p>Suspendez la prise d'IBRANCE, contrôlez à nouveau la numération-formule sanguine complète dans la semaine suivante. Après récupération d'un grade <math>\leq 2</math>, démarrez le cycle suivant à la même dose.</p> <p>Jour 14 des deux premiers cycles :</p> <p>Continuez la prise d'IBRANCE à la même dose pour terminer le cycle. Contrôlez à nouveau la numération-formule sanguine complète le jour 21.</p> <p>Envisagez une diminution de la dose en cas de récupération prolongée (&gt; 1 semaine) de la neutropénie de grade 3 ou de neutropénie de grade 3 récurrente pendant les cycles suivants.</p>
Neutropénie de grade 3 <sup>b</sup> avec fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection	Suspendez la prise d'IBRANCE jusqu'à la récupération d'un grade $\leq 2$ ). Reprenez le traitement avec <i>la dose immédiatement inférieure</i> .
Grade 4	Suspendez la prise d'IBRANCE jusqu'à la récupération d'un grade $\leq 2$ . Reprenez le traitement avec <i>la dose immédiatement inférieure</i> .

Grades conformes aux critères CTCAE 4.0.

CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; LIN = Limite inférieure de la normale.

<sup>a</sup> Le tableau concerne l'ensemble des effets indésirables hématologiques, à l'exception de la lymphopénie (sauf si elle est associée à des événements cliniques tels que, par exemple, des infections opportunistes).

<sup>b</sup> Numération absolue des neutrophiles (NAN) : Grade 1 :  $NAN < LIN - 1\ 500/mm^3$ ; Grade 2 :  $NAN\ 1\ 000 - < 1\ 500/mm^3$  ; Grade 3 :  $NAN\ 500 - < 1\ 000/mm^3$  ; Grade 4 :  $NAN < 500/mm^3$ .

**Tableau 3. Ajustement et gestion de la posologie – Toxicités non hématologiques**

Grade CTCAE	Ajustements posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Toxicité non hématologique de grade $\geq 3$ (si persistante malgré un traitement médical optimal)	<p>Suspension jusqu'à résolution des symptômes en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade <math>\leq 1</math></li> <li>• Grade <math>\leq 2</math> (en l'absence de risque de sécurité pour la patiente)</li> </ul> <p>Reprenez le traitement avec la dose immédiatement inférieure.</p>

Grades conformes aux critères CTCAE version 4.0.

CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables.

Consultez l'intégralité des informations de prescription de la thérapie endocrinienne co-administrée pour connaître les données d'ajustement posologique en cas de toxicité et toutes les informations ou contre-indications pertinentes pour la sécurité.

### **Modifications posologiques en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A**

Évitez l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A et envisagez la prise d'un autre médicament concomitant ne présentant pas ou peu d'inhibition du CYP3A. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, réduisez la dose d'IBRANCE à 75 mg une fois par jour. En cas d'interruption de l'inhibiteur puissant, augmentez la dose d'IBRANCE (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur) jusqu'à la quantité utilisée avant la prise de l'inhibiteur puissant du CYP3A [voir *Interactions médicamenteuses et Pharmacologie clinique*].

### **4.3 Contre-indications**

Aucune.

### **4.4 Mises en garde et précautions**

#### **Neutropénie**

La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquent dans les études 1 (75 %) et 2 (83 %). Une diminution de la numération des neutrophiles de grade  $\geq 3$  a été rapportée chez 62 % des patientes traitées par IBRANCE plus létrozole dans l'étude 1 et 66 % des patientes traitées par IBRANCE plus fulvestrant dans l'étude 2. Dans les études 1 et 2, le temps médian jusqu'au premier épisode de neutropénie quel que soit le grade était de 15 jours et la durée médiane des épisodes de neutropénie de grade  $\geq 3$  était de 7 jours.

Contrôlez la numération-formule sanguine complète avant de commencer un traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le jour 14 des deux premiers cycles et conformément aux indications cliniques. Il est recommandé d'interrompre ou de réduire les doses, voire de reporter le début des cycles de traitement pour les patientes développant une neutropénie de grade 3 ou 4.

Une neutropénie fébrile a été rapportée chez environ 1 % des patientes exposées à IBRANCE. Un décès imputable à une septicémie neutropénique a été constaté dans l'étude 2. Les médecins doivent inviter leurs patientes à signaler dans les plus brefs délais tout épisode fébrile.

#### **Embolie pulmonaire**

Des cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole dans l'étude 1 (5 %) et chez les patientes traitées par IBRANCE plus fulvestrant dans l'étude 2 (1 %), alors qu'aucun cas n'a été déclaré chez les patientes traitées par létrozole seul ou fulvestrant plus placebo. Surveillez les signes et symptômes d'embolie pulmonaire chez les patientes et traitez médicalement selon les besoins.

#### **Toxicité embryo-fœtale**

D'après les études portant sur les animaux et l'examen de son mécanisme d'action, IBRANCE peut provoquer des lésions fœtales en cas d'administration à une femme enceinte. Dans les études de reproduction animale, l'administration du palbociclib à des rates et des lapines gravides pendant l'ostéogenèse a provoqué une toxicité embryo-fœtale lors d'expositions maternelles  $\geq 4$  fois l'exposition clinique humaine basée sur l'aire sous la courbe (ASC). Informez les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Recommandez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et pendant au moins 3 semaines après la dernière dose [voir *Utilisation chez des populations spécifiques et Pharmacologie clinique*].

### **Utilisation en pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité d'IBRANCE chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées.

### **Utilisation en gériatrie**

Sur les 84 patientes ayant reçu IBRANCE au cours de L'ÉTUDE PALOMA 1, 37 (44 %) avaient  $\geq 65$  ans et 8 (10 %) avaient  $\geq 75$  ans. Sur les 347 patientes ayant reçu IBRANCE au cours de l'étude 2, 86 (25 %) avaient  $\geq 65$  ans. Globalement, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité d'IBRANCE n'a été observée entre ces patientes et les patientes plus jeunes.

### **Insuffisance hépatique**

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle portant sur 183 patientes, parmi lesquelles 40 souffraient d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale  $\leq$  LSN et AST  $>$  LSN ou bilirubine totale  $> 1,0$  à  $1,5 \times$  LSN et AST quelconque), l'insuffisance hépatique légère n'a aucun effet sur l'exposition du palbociclib. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale  $> 1,5 \times$  LSN et AST quelconque).

### **Insuffisance rénale**

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle portant sur 183 patientes, parmi lesquelles 73 souffraient d'insuffisance rénale légère ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 90 \text{ ml/min}$ ) et 29 souffraient d'insuffisance rénale modérée ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ), l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet sur l'exposition du palbociclib. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale grave.

## **4.5 Interactions médicamenteuses**

Le palbociclib est principalement métabolisé par le CYP3A et l'enzyme sulfotransférase (SULT) SULT2A1. In vivo, le palbociclib est un inhibiteur du CYP3A dépendant du temps.

### **Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de palbociclib**

#### **Effet des inhibiteurs du CYP3A**

La co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole) a augmenté de 87 % l'exposition plasmatique du palbociclib chez les sujets sains. Évitez l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir,

saquinavir, télaprévir, télithromycine, et voriconazole). Évitez de consommer des produits à base de pamplemousse pendant le traitement par IBRANCE. Si la co-administration d'IBRANCE avec un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, réduisez la dose d'IBRANCE.

### **Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de palbociclib**

#### **Effet des inducteurs du CYP3A**

La co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A (rifampine) a diminué de 85 % l'exposition plasmatique du palbociclib chez les sujets sains. Évitez l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (par exemple phénytoïne, rifampine, carbamazépine, enzalutamide et millepertuis).

#### **Médicaments dont les concentrations plasmatiques risquent d'être modifiées par le palbociclib**

Par rapport à l'administration de midazolam seul, la coadministration de midazolam avec plusieurs doses d'IBRANCE a augmenté de 61 % l'exposition plasmatique du midazolam chez les sujets sains. La dose de substrat sensible du CYP3A présentant un indice thérapeutique étroit (par exemple alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus) doit parfois être réduite car IBRANCE peut augmenter l'exposition du substrat [voir *Pharmacologie clinique*].

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

#### **Synthèse des risques**

D'après les études portant sur les animaux et l'examen de son mécanisme d'action, IBRANCE peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré chez la femme enceinte [voir *Pharmacologie clinique (12.1)*]. Il n'existe pas de données chez les femmes enceintes pouvant informer le risque médicamenteux. Dans les études de reproduction animale, l'administration de palbociclib à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné une toxicité embryo-fœtale à des expositions maternelles  $\geq 4$  fois supérieures à l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC [voir *Données*]. Informez les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

Le risque estimé d'anomalies congénitales importantes et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Le risque dans la population globale des États-Unis est compris entre 2 et 4 % pour les anomalies congénitales importantes et entre 15 et 20 % pour les fausses couches sur l'ensemble des grossesses reconnues cliniquement.

### **Données**

#### Données chez l'animal

Dans une étude sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon portant sur des rats femelles, le palbociclib a été administré par voie orale pendant les 15 jours précédant l'accouplement jusqu'au jour 7 de grossesse, ce qui n'a pas provoqué de toxicité embryonnaire

à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour avec des expositions maternelles systémiques égales à environ 4 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée.

Au cours d'études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, les animaux gravides ont reçu pendant la période d'organogénèse des doses orales de palbociclib allant jusqu'à 300 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour respectivement. La dose maternellement toxique de 300 mg/kg/jour était fœtotoxique chez le rat, avec en corollaire une diminution du poids corporel du fœtus. Des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour chez le rat augmentaient le nombre de variations squelettiques (incidence accrue d'une côte présente au niveau de la septième vertèbre cervicale). Une dose maternellement toxique de 20 mg/kg/jour chez le lapin augmentait l'incidence des variations squelettiques, notamment des petites phalanges au niveau des membres avant. À une dose de 300 mg/kg/jour chez le rat et de 20 mg/kg/jour chez le lapin, les expositions maternelles systémiques étaient égales à environ 4 et 9 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée.

Il a été rapporté que des souris double knockout CDK4/6 sont mortes dans les dernières phases du développement fœtal (jour de gestation 14,5 jusqu'à la naissance) en raison d'une grave anémie. Toutefois, les données sur les souris knockout ne sont pas nécessairement prédictives des effets chez l'homme en raison des différences de degré de l'inhibition cible.

## **Allaitement**

### **Synthèse des risques**

Il n'existe aucune information concernant la présence de palbociclib dans le lait maternel et ses effets sur la production de lait ou sur les enfants allaités. Puisqu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour les nourrissons allaités, conseillez aux patientes qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par IBRANCE et pendant 3 semaines après la dernière dose.

## **Femmes et hommes en âge de procréer**

### **Contraception**

#### Femmes

IBRANCE peut provoquer des lésions fœtales en cas d'administration à une femme enceinte [voir *Utilisation chez des populations spécifiques*]. Recommandez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et au moins 3 semaines après la dernière dose.

#### Hommes

Compte tenu du potentiel de génotoxicité, recommandez aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et au moins 3 mois après la dernière dose [voir *Toxicologie non clinique*].

## **Stérilité**

#### Hommes



D'après les résultats des études portant sur les animaux, IBRANCE peut altérer la fertilité des mâles en âge de procréer [voir *Toxicologie non clinique*].

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet

#### **4.8 Effets indésirables**

Les sujets suivants sont décrits ci-dessous et dans la notice :

- Neutropénie [voir *Mises en garde et précautions*]
- Embolie pulmonaire [voir *Mises en garde et précautions*]

#### **Expérience dans les études cliniques**

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions variables, les taux d'effets indésirables ne peuvent pas être comparés directement d'un essai à l'autre et ils peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique.

#### **Étude 1 : IBRANCE plus létrozole**

##### **Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, ER+ et HER2-, comme première thérapie endocrinienne**

L'innocuité du traitement par IBRANCE (125 mg/jour) plus létrozole (2,5 mg/jour) par rapport au létrozole seul a été évaluée au cours de l'étude 1. Les données décrites ci-après reflètent l'exposition à IBRANCE pour 83 des 160 patientes souffrant d'un cancer du sein avancé positif pour l'ER et négatif pour l'HER2 ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours de l'étude 1. La durée médiane du traitement par IBRANCE a été de 13,8 mois, tandis que la durée médiane du traitement par létrozole seul a été de 7,6 mois.

Des réductions de dose dues à un effet indésirable, quel que soit le grade, ont été constatées pour 36 % des patientes traitées par IBRANCE plus létrozole. Aucune réduction de dose n'était autorisée pour le létrozole pendant l'étude 1.

Une interruption définitive associée à un effet indésirable a été observée pour 7 des 83 (8 %) patientes traitées par IBRANCE plus létrozole et pour 2 des 77 (3 %) patientes traitées par létrozole seul. Les effets indésirables entraînant l'interruption du traitement chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole incluaient la neutropénie (6 %), l'asthénie (1 %) et la fatigue (1 %).

Les effets indésirables les plus couramment observés ( $\geq 10$  %), quel que soit le grade, dans le bras avec traitement par IBRANCE plus létrozole étaient la neutropénie, la leucopénie, la fatigue, l'anémie, l'infection des voies respiratoires supérieures, les nausées, la stomatite, l'alopécie, la diarrhée, la thrombocytopenie, la diminution de l'appétit, les vomissements, l'asthénie, la neuropathie périphérique et l'épistaxis.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole étaient l'embolie pulmonaire (3 sur 83, soit 4 %) et la diarrhée (2 sur 83, soit 2 %).

Une augmentation du nombre d'infections a été observée dans le bras avec traitement par IBRANCE plus létrozole (55 %) par rapport au bras avec traitement par létrozole seul (34 %). Bien qu'aucun cas de neutropénie fébrile n'ait été observé au cours de l'étude 1, certains ont été rapportés dans le programme clinique sur IBRANCE. Une neutropénie de grade  $\geq 3$  a été traitée par une réduction et/ou un report de dose ou une interruption temporaire, avec un taux d'interruption définitive de 6 % dû à la neutropénie [voir *Posologie et administration*].

Les effets indésirables ( $\geq 10$  %) rapportés chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole ou par létrozole seul au cours de l'étude 1 sont indiqués dans le tableau 4.

**Tableau 4. Effets indésirables\* (≥10 %) rapportés au cours de l'étude 1**

Effet indésirable	IBRANCE plus létrozole (N = 83)			Létrozole seul (N = 77)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Infections et infestations						
IVRS <sup>a</sup>	31	1	0	18	0	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	75	48	6	5	1	0
Leucopénie	43	19	0	3	0	0
Anémie	35	5	1	7	1	0
Thrombocytopénie	17	2	0	1	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	16	1	0	7	0	0
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique <sup>b</sup>	13	0	0	5	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Épistaxis	11	0	0	1	0	0
Affections gastro-intestinales						
Stomatite <sup>c</sup>	25	0	0	7	1	0
Nausées	25	2	0	13	1	0
Diarrhée	21	4	0	10	0	0
Vomissements	15	0	0	4	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	22 <sup>d</sup>	N/A	N/A	3 <sup>e</sup>	N/A	N/A
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	41	2	2	23	1	0
Asthénie	13	2	0	4	0	0

Grades conformes aux critères CTCAE 3.0.

CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; N = nombre de patientes ; N/A = non applicable ; IVRS = Infection des voies respiratoires supérieures.

<sup>a</sup> Les IVRS incluent : grippe, maladie de type grippal, laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures.

<sup>b</sup> La neuropathie périphérique inclut : neuropathie périphérique, neuropathie sensorielle périphérique.

<sup>c</sup> La stomatite inclut : stomatite aphteuse, chéillite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne/douleur oropharyngée, stomatite.

<sup>d</sup> Événements de grade 1 - 21 % ; événements de grade 2 - 1 %.

<sup>e</sup> Événements de grade 1 - 3 %.

**Tableau 5. Anomalies biologiques chez les patientes de l'étude 1**

Anomalie biologique	IBRANCE plus létrozole (N = 83)			Létrozole seul (N = 77)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Diminution des GB	95	44	0	26	0	0
Diminution des neutrophiles	94	57	5	17	3	0
Diminution des lymphocytes	81	17	1	35	3	0
Diminution de l'hémoglobine	83	5	1	40	3	0
Diminutions des plaquettes	61	3	0	16	3	0

N = nombre de patientes ; GB = globules blancs.

## Étude 2 : IBRANCE plus fulvestrant

### Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, dont la maladie a progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne adjuvante ou métastatique antérieure

La sécurité d'IBRANCE (125 mg/jour) plus fulvestrant (500 mg) par rapport au placebo plus fulvestrant a été évaluée dans l'étude 2. Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IBRANCE chez 345 patients sur 517 souffrant d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude 2.

Les posologies ont été diminuées du fait d'un effet indésirable de tout grade chez 36 % des patientes recevant IBRANCE plus fulvestrant. La diminution de la posologie du fulvestrant n'était pas autorisée dans l'étude 2.

Une interruption définitive du traitement en raison d'un effet indésirable a été constatée chez 19 des 345 patientes (6 %) recevant IBRANCE plus fulvestrant, et chez 6 des 172 patientes (3 %) recevant le placebo plus fulvestrant. Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant incluaient : fatigue (0,6 %), infections (0,6 %) et thrombocytopenie (0,6 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10$  %), tous grades confondus, chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant étaient : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausées, anémie, stomatite, céphalée, diarrhée, thrombocytopenie, constipation, vomissements, alopecie, éruptions, diminution de l'appétit et fièvre.

Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant étaient : infections (3 %), pyrexie (1 %), neutropénie (1 %) et embolie pulmonaire (1 %).

Les effets indésirables rapportés chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant ou placebo dans l'étude 2 sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6. Effets indésirables rapportés au cours de l'étude 2**

Effet indésirable	IBRANCE plus Fulvestrant (N = 345)			Placebo plus Fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Infections et infestations						
Infections <sup>a</sup>	47	3	1	31	3	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie fébrile	1	1	0	1	0	1
Neutropénie	83	55	11	4	1	0
Leucopénie	53	30	1	5	1	1
Anémie	30	3	0	13	2	0
Thrombocytopénie	23	2	1	0	0	0
Affections oculaires						
Vision trouble	6	0	0	2	0	0
Larmoiement accru	6	0	0	1	0	0
Sécheresse oculaire	4	0	0	2	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	16	1	0	8	1	0
Affections du système nerveux						
Céphalée	26	1	0	20	0	0
Dysgueusie	7	0	0	3	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Épistaxis	7	0	0	2	0	0
Affections gastro-intestinales						
Nausées	34	0	0	28	1	0
Stomatite <sup>b</sup>	28	1	0	13	0	0
Diarrhée	24	0	0	19	1	0
Constipation	20	0	0	16	0	0
Vomissements	19	1	0	15	1	0
Affections de la peau et tissu sous-cutané						
Alopécie	18 <sup>c</sup>	N/A	N/A	6 <sup>d</sup>	N/A	N/A
Eruptions <sup>e</sup>	17	1	0	6	0	0
Sécheresse cutanée	6	0	0	1	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	41	2	0	29	1	0
Asthénie	8	0	0	5	1	0
Pyrexie	13	<1	0	5	0	0

**Tableau 6. Effets indésirables rapportés au cours de l'étude 2**

Effet indésirable	IBRANCE plus Fulvestrant (N = 345)			Placebo plus Fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%

Grades conformes aux critères CTCAE 3.0.

CTCAE = Critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; N = nombre de patientes ; N/A = non applicable.

- <sup>a</sup> Les infections les plus fréquentes (>1 %) incluent : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, grippe, bronchite, rhinite, conjonctivite, pneumonie, sinusite, cystite, herpès buccal, infection respiratoire.
- <sup>b</sup> La stomatite inclut : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne/douleur oropharyngée, stomatite.
- <sup>c</sup> Événements de grade 1– 17 % ; événements de grade 2– 1 %.
- <sup>d</sup> Événements de grade 1– 6 %.
- <sup>e</sup> Les éruptions incluent : éruptions, éruption maculopapulaire, éruption pruritique, éruption érythémateuse, éruption papulaire, dermatite, dermatite acnéiforme, toxidermie.

**Tableau 7. Anomalies biologiques chez les patientes de l'étude 2**

Anomalie biologique	IBRANCE plus Fulvestrant (N = 345)			Placebo plus Fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Diminution des GB	99	45	1	26	0	1
Diminution des neutrophiles	96	56	11	14	0	1
Anémie	78	3	0	40	2	0
Diminution des plaquettes	62	2	1	10	0	0

N = nombre de patientes ; GB = globules blancs.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

## **4.9 SURDOSAGE**

Il n'existe aucun antidote connu à IBRANCE. Le traitement du surdosage par ce médicament consiste en des mesures générales de traitement symptomatique.

## 5. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 5.1 Mécanisme d'action

Le palbociclib est un inhibiteur de la kinase dépendant de la cycline (CDK) 4 et 6. La cycline D1 et la CDK4/6 se situent en aval des voies de signalisation entraînant la prolifération cellulaire. In vitro, le palbociclib a réduit la prolifération cellulaire des lignées cellulaires du cancer du sein positif pour le récepteur d'œstrogène (ER) en bloquant la progression des cellules entre les phases G1 et S du cycle cellulaire. Le traitement des lignées cellulaires du cancer du sein en associant le palbociclib et des anti-œstrogènes diminue la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), ce qui réduit l'expression et la signalisation de l'E2F et augmente l'inhibition de la croissance par rapport au traitement avec chaque substance seule. Le traitement in vitro des lignées cellulaires du cancer du sein positif pour l'ER en associant le palbociclib et des anti-œstrogènes accroît la sénescence des cellules, laquelle a persisté jusqu'à 6 jours après l'élimination du médicament. Des études in vivo utilisant un modèle de xénogreffe du cancer du sein positif pour l'ER dérivé de patientes ont montré que l'association du palbociclib et du létrozole augmente l'inhibition de la phosphorylation de la Rb, la signalisation en aval et la croissance tumorale par rapport au traitement avec chaque substance seule.

### 5.2 Pharmacodynamique

#### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du palbociclib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 184 patientes souffrant d'un cancer avancé. Aucune modification importante (>20 ms) de l'intervalle QTc n'a été détectée pour la concentration de palbociclib maximale moyenne observée à l'état d'équilibre après un programme thérapeutique (par exemple une dose quotidienne de 125 mg pendant 21 jours consécutifs suivie d'une période d'arrêt de 7 jours, soit un cycle complet de 28 jours).

### 5.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du palbociclib a été caractérisée chez les patientes présentant une tumeur solide, notamment un cancer du sein avancé, et chez des sujets sains.

#### Absorption

La concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne du palbociclib est généralement observée entre 6 et 12 heures (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale,  $T_{max}$ ) après l'administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'IBRANCE après une dose orale de 125 mg est de 46 %. Dans l'intervalle posologique de 25 à 225 mg, l'ASC et la  $C_{max}$  augmentent généralement en proportion de la dose. L'état d'équilibre est atteint dans les 8 jours après plusieurs doses quotidiennes uniques. Après l'administration de plusieurs doses quotidiennes uniques, le palbociclib s'est accumulé avec un taux médian de 2,4 (plage de 1,5 à 4,2).

Effets de l'alimentation : L'exposition et l'absorption du palbociclib sont très lentes pour environ 13 % de la population à jeun. La consommation de nourriture augmente l'exposition du palbociclib pour ce petit sous-groupe de population, mais elle n'a pas altéré l'exposition du palbociclib pour le reste de la population dans une mesure cliniquement pertinente. Par conséquent, la consommation de nourriture réduit la variabilité de l'exposition du palbociclib

entre les sujets, ce qui soutient la préconisation de prendre IBRANCE lors du repas. Par rapport à l'administration d'IBRANCE chez les sujets à jeun depuis la veille, l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib moyens de la population augmentent de 21 % et 38 %, respectivement, lorsque la prise s'accompagne d'une nourriture à teneur élevée en graisses et en calories (environ 800 à 1 000 calories réparties en 150, 250 et 500 à 600 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement), de 12 % et 27 % respectivement, lorsque la prise s'accompagne d'une nourriture à faible teneur en graisses et en calories (environ 400 à 500 calories réparties en 120, 250 et 28 à 35 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement) et de 13 % et 24 %, respectivement, lorsque la prise s'accompagne d'une nourriture à teneur moyenne en graisses et en calories (environ 500 à 700 calories réparties en 75 à 105, 250 à 350 et 175 à 245 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement) 1 heure avant et 2 heures après l'ingestion de la dose d'IBRANCE.

## **Distribution**

In vitro, la liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 85 %, sans dépendance avec la plage de concentration de 500 à 5 000 ng/ml. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution ( $V_z/F$ ) est de 2 583 l (CV 26 %).

## **Métabolisme**

Des études in vitro et in vivo ont montré que le palbociclib est métabolisé par le foie chez l'homme. Après l'administration d'une dose orale unique de 125 mg de [<sup>14</sup>C]palbociclib à l'homme, les principales voies métaboliques du palbociclib impliquent l'oxydation et la sulfonation, l'acylation et la glucuronidation constituant des voies mineures. Le palbociclib est l'entité principale issue du médicament circulant dans le plasma (23 %). Le principal métabolite circulant est un glucuroconjugué du palbociclib, bien qu'il ne représente qu'1,5 % de la dose administrée dans les excréments. Le palbociclib est amplement métabolisé sous forme inchangée, ce qui représente 2,3 % et 6,9 % de radioactivité dans les fèces et l'urine, respectivement. Dans les fèces, le conjugué d'acide sulfamique du palbociclib est le composant principal lié au médicament, ce qui représente 26 % de la dose administrée. Des études in vitro portant sur des hépatocytes humains, des fractions S9 et cytosoliques du foie et des enzymes recombinantes SULT ont montré que le CYP3A et l'enzyme SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib.



## Élimination

La moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) du palbociclib est de 63,1 l/heure (CV 29 %) et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ( $\pm$  écart type) est de 29 ( $\pm 5$ ) heures chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avancé. Chez 6 hommes sains ayant reçu une dose orale unique de [<sup>14</sup>C]palbociclib, une médiane de 91,6 % de la dose radioactive totale administrée est récupérée dans les 15 jours ; les fèces (74,1 % de la dose) sont la principale voie d'excrétion, avec 17,5 % de la dose récupérée dans l'urine. La majorité de la substance est excrétée sous la forme de métabolites.

## Âge, sexe et poids corporel

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle portant sur 183 patients souffrant d'un cancer (50 hommes et 133 femmes, âgés de 22 à 89 ans et d'un poids corporel compris entre 37,9 et 123 kg), le sexe n'a pas d'effet sur l'exposition du palbociclib. En outre, l'âge et le poids corporel n'ont pas d'effet cliniquement important sur l'exposition du palbociclib.

## Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'IBRANCE n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.

## Interactions médicamenteuses

Les données in vitro indiquent que le CYP3A et l'enzyme SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib. Le palbociclib est un inhibiteur faible du CYP3A dépendant du temps après une dose quotidienne de 125 mg à l'état d'équilibre administrée à l'homme. In vitro, le palbociclib n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6, et il n'est pas un inducteur de CYP1A2, 2B6, 2C8 et 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

*Inhibiteurs du CYP3A* : Les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 12) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE augmente l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib d'environ 87 % et 34 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul.

*Inducteurs du CYP3A* : Les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 15) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 600 mg de ripamfine, un puissant inducteur du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE diminue l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib de 85 % et 70 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul. Les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse sur des sujets sains (N = 14) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE diminue l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib de 32 % et 11 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul.

*Substrats du CYP3A* : Le palbociclib est un inhibiteur faible du CYP3A dépendant du temps après une dose quotidienne de 125 mg à l'état d'équilibre administrée à l'homme. Lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 26), la co-administration

de midazolam avec plusieurs doses d'IBRANCE a augmenté les valeurs d'ASC<sub>inf</sub> et de C<sub>max</sub> du midazolam de 61 % et 37 %, respectivement, par rapport à l'administration de midazolam seul.

*Médicaments qui augmentent le pH gastrique* : Lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains, la co-administration au cours du repas d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE avec plusieurs doses de rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué la C<sub>max</sub> du palbociclib de 41 %, mais a eu un impact limité sur l'ASC<sub>inf</sub> (réduction de 13 %) par rapport à une dose unique d'IBRANCE administré seul. Étant donné l'effet réduit sur le pH gastrique des antagonistes des récepteurs H2 et des antiacides locaux par rapport aux IPP, l'effet de ces classes d'agents réducteurs d'acide sur l'exposition du palbociclib administré au cours des repas devrait être minime. Lorsqu'ils sont administrés au cours des repas, les IPP, les antagonistes des récepteurs H2 et les anti-acides locaux n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition du palbociclib. Dans une autre étude portant sur des sujets sains, la co-administration à jeun d'une dose unique d'IBRANCE avec plusieurs doses de l'IPP rabéprazole a diminué l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib de 62 % et 80 %, respectivement, par rapport à une dose unique d'IBRANCE administré seul.

*Létrozole* : Les données issues d'un essai clinique portant sur des patientes souffrant d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse pertinente entre le palbociclib et le létrozole lorsque les deux substances sont co-administrées.

*Fulvestrant* : Les données issues d'un essai clinique portant sur des patientes souffrant d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse pertinente entre le palbociclib et le fulvestrant lorsque les deux substances sont co-administrées.

*Goséréline* : Les données issues d'un essai clinique portant sur des patientes souffrant d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse entre le palbociclib et la goséréline lorsque les deux substances sont co-administrées.

*Effet du palbociclib sur les transporteurs* : Des évaluations in vitro ont montré que le palbociclib possède un faible potentiel d'inhibition sur les activités de la P-glycoprotéine (P-gp), un transporteur de médicaments, de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des transporteurs d'anion organique (OAT)<sup>1</sup> et OAT<sup>3</sup>, du transporteur de cation organique (OCT)<sup>2</sup> et des polypeptides de transport d'anion organique (OATP)<sup>1B1</sup> et OATP<sup>1B3</sup> à des concentrations cliniquement pertinentes.

*Effet des transporteurs sur le palbociclib* : D'après les données in vitro, il est peu probable que le transport médié par la P-gp et la BCRP affecte le degré d'absorption orale du palbociclib administré à doses thérapeutiques.

## **5.4 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fécondité**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur le palbociclib.

Le palbociclib s'est révélé aneugène sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois in vitro sur la moelle osseuse de rats mâles à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour pendant 3 semaines. Le palbociclib n'était pas mutagène dans un essai in vitro de mutation inversée bactérienne (Ames) ni clastogène dans l'essai d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains in vitro.

Dans une étude sur la fécondité portant sur des rats femelles, le palbociclib n'a pas affecté la reproduction ou la fertilité jusqu'à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC) et aucun effet secondaire n'a été observé sur les tissus reproducteurs des femelles lors des études de toxicité à doses multiples jusqu'à 300 mg/kg/jour chez le rat et 3 mg/kg/jour chez le chien (environ 6 fois et similaire à l'exposition humaine [ASC] à la dose recommandée, respectivement).

Les effets indésirables du palbociclib sur la fonction reproductrice et la fertilité des mâles ont été observés dans les études de toxicologie à doses répétées menées sur des rats et des chiens ainsi qu'une étude de la fertilité menée sur des rats. Dans les études de toxicologie à doses répétées, les résultats liés au palbociclib dans les testicules, l'épididyme, la prostate et la vésicule séminale, à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour chez les rats et  $\geq 0,2$  mg/kg/jour chez les chiens, incluaient : diminution du poids des organes, atrophie ou dégénérescence, hypospermie, débris cellulaires intratubulaires, faible motilité et densité des spermatozoïdes, et diminution de la sécrétion. Une réversibilité partielle des effets sur les organes de reproduction des mâles a été observée chez le rat et le chien après une période sans traitement de 4 et 12 semaines, respectivement. Ces doses chez les rats et les chiens correspondaient à environ  $\geq 10$  et 0,1 fois, respectivement, l'exposition [ASC] chez l'humain à la dose recommandée. Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire réalisée sur des rats mâles, le palbociclib n'a eu aucun effet sur la procréation mais a entraîné une légère baisse de la fertilité à la dose de 100 mg/kg/jour, avec des niveaux d'exposition prévus [ASC] équivalant à 20 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

### **Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal**

Une altération du métabolisme du glucose (glycosurie, hyperglycémie, diminution de l'insuline) associée à des modifications du pancréas (vacuolisation des cellules des îlots), des yeux (cataracte, dégénérescence du cristallin), des dents (dégénérescence/nécrose des améloblastes dans les dents en croissance active), des reins (vacuolisation des tubules, néphropathie progressive chronique) et des tissus adipeux (atrophie) a été identifiée au cours de l'étude de toxicologie à doses multiples de 27 semaines portant sur des rats. Elle se rencontrait surtout chez les mâles à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour (environ 11 fois l'exposition humaine [ASC] à la dose recommandée). Certains de ces résultats (glycosurie/hyperglycémie, vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques et vacuolisation des tubules rénaux) étaient présents dans l'étude de toxicologie à doses multiples de 15 semaines portant sur des rats, mais avec une incidence et une gravité moindres. Les rats observés avaient environ 7 semaines au début de ces études. Aucune altération du métabolisme du glucose ni modification associée du pancréas, des yeux, des dents, des reins et des tissus adipeux n'a été identifiée chez le chien lors des études de toxicologie à doses multiples d'une durée maximale de 39 semaines.

## **5.5 Études cliniques**

### **Étude 1 : IBRANCE plus létrozole**

#### **Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, ER+ et HER2-, comme première thérapie endocrinienne**

L'ÉTUDE PALOMA 1 était une étude multicentrique, randomisée et ouverte portant sur la co-administration d'IBRANCE et de létrozole par rapport au létrozole seul, menée sur des femmes

ménopausées souffrant d'un cancer du sein avancé négatif pour le HER2 et positif pour l'ER, qui n'avaient reçu aucun traitement systémique préalable pour leur maladie avancée. Au total, 165 patientes ont été randomisées au cours de L'ÉTUDE PALOMA 1. La randomisation a été stratifiée par site de la maladie (métastases viscérales vs exclusivement osseuses vs autres) et par intervalle sans maladie (>12 mois entre la fin d'un traitement adjuvant et la récurrence de la maladie vs ≤12 mois entre la fin d'un traitement adjuvant et la récurrence de la maladie ou une maladie avancée de novo). IBRANCE a été administré par voie orale à une dose quotidienne de 125 mg pendant 21 jours consécutifs, suivie d'une période d'arrêt de 7 jours. Les patientes ont reçu le traitement expérimental jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'une toxicité incontrôlable ou le retrait de l'étude à l'initiative du sujet. Le principal critère d'efficacité mesuré dans l'étude était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.0

La médiane d'âge des patientes inscrites dans cette étude était de 63 ans (38 à 89 ans). La majorité des patientes étaient de race blanche (90 %) et toutes avaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Quarante-trois pour cent des patientes avaient été traitées par chimiothérapie et 33 % par antihormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante avant le diagnostic de cancer du sein avancé. Quarante-neuf pour cent des patientes n'avaient bénéficié d'aucun traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant préalable. La majorité des patientes (98 %) présentaient une maladie métastatique. Dix-neuf pourcents des patientes présentaient des métastases osseuses uniquement et 48 % présentaient des métastases viscérales.

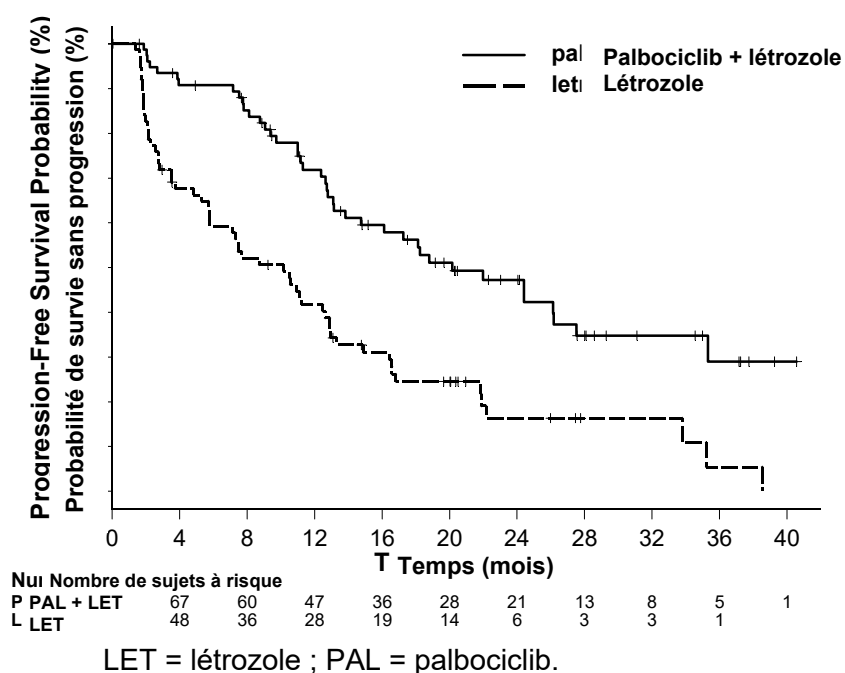
Les principaux résultats d'efficacité de l'étude 1 sont résumés dans le Tableau 8 et la Figure 1. Des résultats cohérents ont été observés entre les sous-groupes de patientes répartis par intervalle sans maladie, site de maladie et avant le traitement. L'effet thérapeutique de la combinaison sur la survie sans progression a été confirmé par une analyse rétrospective indépendante des radiographies avec un risque relatif observé de 0,621 (IC à 95 % : 0,378, 1,019). Le taux de réponse globale chez les patientes dont la maladie était mesurable selon les évaluations de l'investigateur était supérieur dans le bras avec traitement par IBRANCE plus létrozole par rapport au bras avec traitement par létrozole seul (55,4 % vs 39,4 %). Au moment de l'analyse finale de la survie sans progression, les données de survie globale étaient incomplètes pour 37 % des événements.

**Tableau 8. Résultats d'efficacité – Étude 1 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)**

	<b>IBRANCE plus létrozole (N = 84)</b>	<b>Létrozole (N = 81)</b>
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre d'événements de SSP (%)	41 (48,8 %)	59 (72,8 %)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,488 (0,319, 0,748)	
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	20,2 (13,8, 27,5)	10,2 (5,7, 12,6)

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes.

**Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression – Étude 1 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)**



## Étude 2 : IBRANCE plus fulvestrant

**Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, dont la maladie a progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne adjuvante ou métastatique antérieure**

L'étude 2 était une étude internationale multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles portant sur la co-administration d'IBRANCE et de fulvestrant par rapport au placebo plus fulvestrant, menée sur des femmes souffrant d'un cancer du sein avancé, HR+ et HER2-, ménopausées ou non, dont la maladie avait progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne antérieure. Au total, 521 femmes pré-ménopausées/ménopausées ont été randomisées selon un ratio 2/1 pour recevoir IBRANCE plus fulvestrant ou placebo plus fulvestrant et stratifiées selon leur sensibilité documentée à l'hormonothérapie antérieure, leur statut ménopausique à l'inclusion (pré/péri-ménopause versus ménopause) et la présence de métastases viscérales. IBRANCE a été administré par voie orale à une dose quotidienne de

125 mg pendant 21 jours consécutifs, suivie d'une période d'arrêt de 7 jours. Les patientes en pré/péri-ménopause ont été incluses dans l'étude et ont reçu de la goséréline, un agoniste de la LHRH, pendant au moins 4 semaines avant et pendant toute la durée de l'étude 2. Les patientes ont reçu le traitement expérimental jusqu'à progression objective de leur maladie, dégradation symptomatique, toxicité inacceptable, décès ou retrait de consentement, selon ce qui survenait en premier. Le principal critère d'efficacité mesuré dans l'étude était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1.

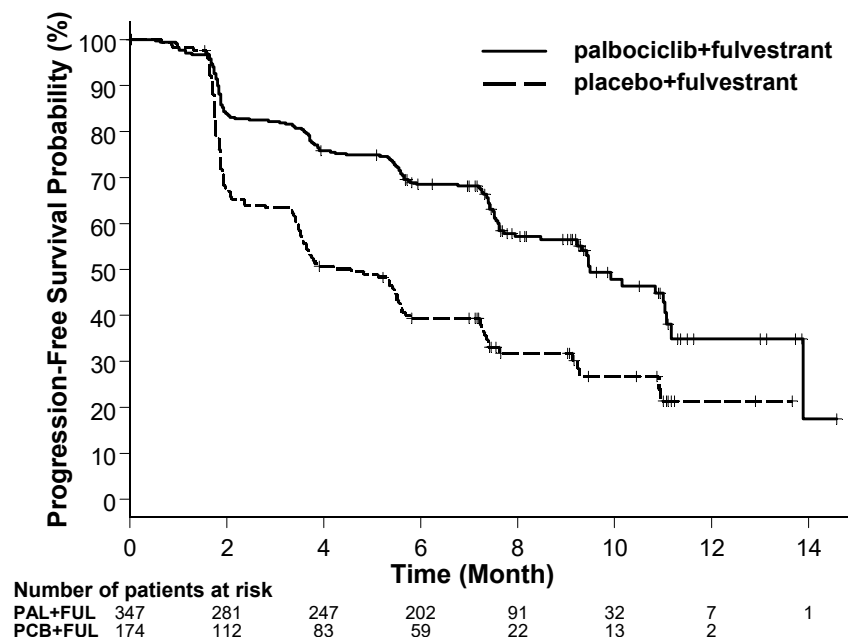
La médiane d'âge des patientes inscrites dans cette étude était de 57 ans (29 à 88 ans). La majorité des patientes étaient de race blanche (74 %) et toutes avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 80 % des patientes étaient ménopausées. Toutes avaient reçu une thérapie systémique antérieure et 75 % d'entre elles avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Vingt-cinq pour cent des patientes n'avaient jamais reçu de traitement dans le contexte métastatique, 60 % présentaient des métastases viscérales et 23 % présentaient une maladie exclusivement osseuse.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur dans l'étude 2 sont résumés dans le Tableau 9 et la Figure 2. Des résultats cohérents ont été observés entre les sous-groupes de patientes répartis par localisation de la maladie, sensibilité à l'hormonothérapie antérieure et statut ménopausique. Le taux de réponse globale confirmé chez les patientes dont la maladie était mesurable selon les évaluations de l'investigateur était de 24,6 % dans le bras IBRANCE plus fulvestrant et 10,9 % dans le bras placebo plus fulvestrant. La durée de la réponse était de 9,3 mois dans le bras IBRANCE plus fulvestrant contre 7,6 mois dans le bras placebo plus fulvestrant. Au moment de l'analyse finale de la SSP, les données de SG étaient incomplètes pour 29 % des événements.

<b>Tableau 9. Résultats d'efficacité – Étude 2 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)</b>		
	<b>IBRANCE plus Fulvestrant (N = 347)</b>	<b>Placebo plus Fulvestrant (N = 174)</b>
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre d'événements de SSP (%)	145 (41,8 %)	114 (65,5 %)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur p	0,461 (0,360-0,591), p < 0,0001	
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	9,5 (9,2-11,0)	4,6 (3,5-5,6)

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes

**Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression – Étude 2 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)**



FUL = fulvestrant ; PAL = palbociclib ; PCB = placebo.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium et gélatine pour l'enveloppe dure de la gélule.

Les enveloppes de gélules opaques de couleur caramel, orange clair et caramel/orange clair contiennent de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune et du dioxyde de titane.

L'encre d'impression contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylène glycol et du siméthicone.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

24 mois

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver entre 20 °C et 25 °C; variations autorisées entre 15 °C et 30 °C.

Conservez IBRANCE et les autres médicaments hors de la portée des enfants.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en PEHD contenant 21 gélules.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE**

Pfizer Inc.  
235 East 42nd Street, New York 10017,  
Etats-Unis

### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- Ibrance 75mg : **14943012H**  
- Ibrance 100mg : **14943013H**  
- Ibrance 125mg : **14943011H**

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 06/01/2021

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

02/2016

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet



### 13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Tableau A

#### INFORMATIONS ET CONSEILS DESTINÉS AU PATIENT

Recommandez à la patiente de lire *Voir la notice du patient approuvée par la FDA (Informations à l'attention du patient)*.

##### Myélosuppression/Infection

- Recommandez aux patientes de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de myélosuppression ou d'infection, par exemple fièvre, frissons, étourdissements, essoufflement, faiblesse ou tendance accrue aux saignements ou aux ecchymoses [*voir Mises en garde et précautions*].

##### Embolie pulmonaire

- Recommandez aux patientes de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'embolie pulmonaire, par exemple essoufflement, douleur thoracique, tachypnée et tachycardie [*voir Mises en garde et précautions*].

##### Interactions médicamenteuses

- Recommandez aux patientes de prendre les gélules d'IBRANCE pendant le repas et de les avaler en entier.
- Le pamplemousse peut interagir avec IBRANCE peut interagir avec le pamplemousse. Les patientes ne doivent pas consommer de produits contenant du pamplemousse durant leur traitement par IBRANCE.
- Informez les patientes qu'elles doivent éviter les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A.
- Invitez les patientes à informer leur médecin de tous les autres médicaments qu'elles prennent, y compris les vitamines, les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus avec ou sans ordonnance [*voir Interactions médicamenteuses*].

##### Posologie et administration

- Recommandez aux patientes de prendre IBRANCE pendant le repas.
- Si la patiente vomit ou oublie de prendre une dose, elle ne doit pas prendre une autre dose le même jour. Elle doit prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Les gélules d'IBRANCE doivent être avalées entières sans les mâcher, les écraser ou les ouvrir au préalable. Aucune gélule ouverte, fendue ou abîmée ne doit être avalée.

##### Grossesse, allaitement et fécondité

- Toxicité embryofœtale
  - Informez les Recommandez aux femmes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus et recommandez-leur d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et jusqu'à deux 3 semaines au moins après la dernière dose. Conseillez aux

femmes de contacter leur médecin en cas de grossesse avérée ou suspectée au cours du traitement par IBRANCE *[voir Mises en garde et précautions et Utilisation chez des populations spécifiques]*.

- Recommandez aux patients ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et jusqu'à 3 semaines au moins après la dernière dose *[voir Utilisation chez des populations spécifiques]*.
- Allaitement : déconseillez aux femmes l'allaitement pendant le traitement par IBRANCE et jusqu'à 3 semaines au moins après la dernière dose *[voir Utilisation chez des populations spécifiques]*.