

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IBRANCE 75 mg, gélule
IBRANCE 100 mg, gélule
IBRANCE 125 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IBRANCE 75 mg, gélule

Chaque gélule contient 75 mg de palbociclib.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 56 mg de lactose (sous forme monohydratée).

IBRANCE 100 mg, gélule

Chaque gélule contient 100 mg de palbociclib.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 74 mg de lactose (sous forme monohydratée).

IBRANCE 125 mg, gélule

Chaque gélule contient 125 mg de palbociclib.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 93 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

IBRANCE 75 mg, gélule

Gélule opaque, composée d'un corps orange clair (comportant la mention « PBC 75 » imprimée en blanc) et d'une tête orange clair (comportant la mention « Pfizer » imprimée en blanc). La longueur de la gélule est de $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg, gélule

Gélule opaque, composée d'un corps orange clair (comportant la mention « PBC 100 » imprimée en blanc) et d'une tête caramel (comportant la mention « Pfizer » imprimée en blanc). La longueur de la gélule est de $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg, gélule

Gélule opaque, composée d'un corps caramel (comportant la mention « PBC 125 » imprimée en blanc) et d'une tête caramel (comportant la mention « Pfizer » imprimée en blanc). La longueur de la gélule est de $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IBRANCE doit être instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

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.

Lorsqu'il est co-administré avec le palbociclib, l'inhibiteur de l'aromatase doit être administré selon le schéma thérapeutique indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Le traitement associant le palbociclib à un inhibiteur de l'aromatase, chez les femmes en pré/périménopause doit toujours être associé à un agoniste de la LH-RH (voir rubrique 4.4).

Lorsque qu'il est co-administré avec le palbociclib, la dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg, administrée par voie intramusculaire les Jours 1, 15, 29, puis une fois par mois par la suite. Veuillez-vous référer au Résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant. Avant le début et pendant toute la durée du traitement associant le palbociclib et le fulvestrant, les femmes en pré/périménopause doivent être traitées par des agonistes de la LH-RH conformément à la pratique clinique locale.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour. En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire lors de cette journée. La dose prescrite suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Ajustements posologiques

Une modification de la posologie d'IBRANCE est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter des interruptions temporaires/reports de dose, et/ou des réductions posologiques, ou des interruptions définitives de traitement, conformément au tableau des réductions posologiques présenté dans les Tableaux 1, 2 et 3 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1. Modifications posologiques d'IBRANCE recommandées en cas d'effets indésirables

Niveau posologique	Dose
Dose recommandée	125 mg/jour
Première réduction posologique	100 mg/jour
Deuxième réduction posologique	75 mg/jour*

* Si une réduction posologique supplémentaire en dessous de 75 mg/jour est nécessaire, interrompre le traitement.

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par IBRANCE 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) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ et une numération plaquettaire $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ sont recommandées pour recevoir IBRANCE.

Tableau 2. Modifications posologiques d'IBRANCE et prise en charge – Toxicités hématologiques

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3 ^a	<p><u>Jour 1 du cycle :</u> Suspendre IBRANCE, jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2, et répéter la surveillance de la numération formule sanguine une semaine plus tard. Après récupération à un grade ≤ 2, instaurer le prochain cycle à la <i>même dose</i>.</p> <p><u>Jour 15 des 2 premiers cycles :</u> En cas de grade 3 au Jour 15, poursuivre IBRANCE à la <i>dose actuelle</i> pour terminer le cycle et répéter la surveillance de la numération formule sanguine au Jour 22. En cas de grade 4 au Jour 22, voir les recommandations de modifications posologiques pour le grade 4 ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération prolongée (> 1 semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante au Jour 1 des cycles ultérieurs.</p>
Grade 3 NAN ^b ($< 1\,000$ à $500/\text{mm}^3$) + Fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection	<p>À tout moment :</p> <p>Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.</p>
Grade 4 ^a	<p>À tout moment :</p> <p>Suspendre IBRANCE jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.</p>

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0.

NAN = numération absolue des neutrophiles ; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables) ; LIN = limite inférieure de la normale

- Le tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques hormis la lymphopénie (sauf si associée à des événements cliniques, par exemple, infections opportunistes).
- NAN : Grade 1 : NAN $< \text{LIN} - 1\,500/\text{mm}^3$; Grade 2 : NAN $1\,000 - < 1\,500/\text{mm}^3$;
 Grade 3 : NAN $500 - < 1\,000/\text{mm}^3$; Grade 4 : NAN $< 500/\text{mm}^3$.

Tableau 3. Modifications posologiques d'IBRANCE et prise en charge – Toxicités non hématologiques

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Toxicité non hématologique de grade ≥ 3 (en cas de persistance malgré un traitement médical)	Suspendre jusqu'à résolution des symptômes à : <ul style="list-style-type: none"> • un grade ≤ 1 ; • un grade ≤ 2 (si non considéré comme un risque de sécurité pour le patient) Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables).

L'administration d'IBRANCE doit être définitivement interrompue chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire sévère (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique d'IBRANCE n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'IBRANCE n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée d'IBRANCE est de 75 mg une fois par jour suivant le schéma 3/1 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'IBRANCE n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine $[ClCr] \geq 15$ ml/min). Chez les patients nécessitant une hémodialyse, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations d'ajustement posologique dans cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IBRANCE chez les enfants et adolescents âgés de < 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

IBRANCE est administré par voie orale. Il doit être pris avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas, afin de garantir une exposition constante au palbociclib (voir rubrique 5.2). Le palbociclib ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Les gélules d'IBRANCE doivent être avalées entières (ne pas les mâcher, les broyer ou les ouvrir avant de les avaler). Aucune gélule ne doit être ingérée si elle est brisée, fissurée ou endommagée d'une autre manière.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'utilisation de préparations à base de millepertuis. (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Femmes en pré/ pérимénopause

Lorsque les femmes en pré/pérимénopause reçoivent IBRANCE en association avec un inhibiteur de l'aromatase, une ablation ou une suppression ovarienne avec un agoniste de la LH-RH est obligatoire en raison du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase. Palbociclib en association avec le fulvestrant a été étudié uniquement chez des femmes en pré/pérимénopause, associée à un agoniste de la LH-RH.

Maladie viscérale grave

L'efficacité et la tolérance de palbociclib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une maladie viscérale grave (voir rubrique 5.1).

Affections hématologiques

Il est recommandé d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement chez les patients développant une neutropénie de grade 3 ou 4. Une surveillance adaptée doit être mise en place (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Une PID et/ou une pneumopathie inflammatoire sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatale, peuvent survenir chez les patients traités par IBRANCE, en association avec un traitement endocrinien.

Au cours des études cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4 % des patients traités par IBRANCE ont présenté une PID/pneumopathie inflammatoire, tous grades confondus, 0,1 % ont été de grade 3, et aucun cas de grade 4 ou d'issue fatale n'a été rapporté. D'autres cas de PID/pneumopathie inflammatoire ont été observés après la mise sur le marché et des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés à la recherche de symptômes pulmonaires indiquant une PID/pneumopathie inflammatoire (par ex., hypoxie, toux, dyspnée). Chez les patients présentant des nouveaux symptômes respiratoires ou s'aggravant et chez lesquels le développement d'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspecté, le traitement par IBRANCE doit être immédiatement interrompu et le patient doit être évalué. L'administration d'IBRANCE doit être définitivement interrompue chez les patients présentant une PID ou une pneumopathie inflammatoire sévère (voir rubrique 4.2).

Infections

Dans la mesure où IBRANCE présente des propriétés myélosuppressives, il peut prédisposer les patients à des infections.

Des infections ont été rapportées à un taux plus élevé chez les patients traités par IBRANCE au cours d'études cliniques randomisées par rapport aux patients traités dans le bras comparateur respectif. Des infections de grade 3 ou 4 sont survenues chez respectivement 5,6 % et 0,9 % des patients traités par IBRANCE, quelle que soit l'association (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés quant aux signes et symptômes d'infection et recevoir un traitement médical approprié (voir rubrique 4.2).

Les médecins doivent indiquer aux patients que tout épisode de fièvre doit leur être immédiatement signalé.

Insuffisance hépatique

IBRANCE doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en surveillant étroitement tout signe de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

IBRANCE doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, en surveillant étroitement tout signe de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Traitements concomitants avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent induire une augmentation de la toxicité (voir rubrique 4.5). Au cours du traitement par palbociclib, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée.

La co-administration ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques potentiels. Si la co-administration d'un inhibiteur du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose d'IBRANCE à 75 mg une fois par jour. Lors de l'interruption de l'inhibiteur puissant du CYP3A, la dose d'IBRANCE doit être augmentée (après 3 – 5 demi-vies de l'inhibiteur) pour atteindre la dose utilisée avant l'instauration de ce dernier (voir rubrique 4.5).

La co-administration des inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de l'exposition au palbociclib et, par conséquent, un risque de manque d'efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de palbociclib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de la co-administration de palbociclib avec des inducteurs du CYP3A modérés (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer ou partenaires des femmes en âge de procréer

Au cours du traitement par IBRANCE, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace (voir rubrique 4.6).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du palbociclib

Effet des inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de multiples doses de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a augmenté l'exposition totale au palbociclib (ASC_{inf}) et la concentration maximale (C_{max}) respectivement d'environ 87 % et 34 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprévir, télihromycine voriconazole, et pamplemousse ou jus de pamplemousse, doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration avec des inhibiteurs légers et modérés du CYP3A.

Effet des inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampicine avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a diminué l'ASC_{inf} et la C_{max} respectivement de 85 % et 70 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine et millepertuis, doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE a diminué l'ASC_{inf} et la C_{max} de palbociclib respectivement de 32 % et 11 %, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administrée seule. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le traitement est administré avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.4).

Effets des agents à action antiacide

L'administration concomitante de multiples doses de rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE au cours d'un repas modérément riche en graisses, a diminué de 41 % la C_{max} du palbociclib mais n'a eu qu'un impact limité sur l'ASC_{inf} (diminution de 13 %) par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administrée seule.

L'administration concomitante de multiples doses de rabéprazole, un IPP, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE, à jeun, a diminué l'ASC_{inf} et la C_{max} du palbociclib respectivement de 62 % et 80 %. Par conséquent, IBRANCE doit être administré avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Compte tenu de l'effet réduit sur le pH gastrique des inhibiteurs des récepteurs H2 et des antiacides locaux comparé aux IPP, aucun effet cliniquement significatif des inhibiteurs des récepteurs H2 ou des antiacides locaux n'est à prévoir sur l'exposition au palbociclib, lorsque le palbociclib est pris au cours d'un repas.

Effets du palbociclib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le palbociclib est un faible inhibiteur temps-dépendant du CYP3A après une administration quotidienne de 125 mg à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de midazolam avec de multiples doses de palbociclib a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam respectivement de 61 % et de 37 %, par rapport à l'administration du midazolam seul.

Lors de la co-administration avec IBRANCE, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats sensibles du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit (par ex. alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus), IBRANCE pouvant augmenter leur exposition.

Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et le létrazole

Des données issues de la partie de l'évaluation portant sur les interactions médicamenteuses d'une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer du sein ont démontré qu'il n'exista

aucune interaction médicamenteuse entre le palbociclib et le létrazole lors de la co-administration des deux médicaments.

Effet du tamoxifène sur l'exposition au palbociclib

Les données d'une étude d'interactions médicamenteuses menée chez des sujets sains de sexe masculin ont indiqué que les expositions au palbociclib étaient comparables lorsqu'une dose unique de palbociclib était co-administrée avec de multiples doses de tamoxifène ou lorsque le palbociclib était administré seul.

Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et le fulvestrant

Des données issues d'une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse significative entre le palbociclib et le fulvestrant lors de la co-administration des deux médicaments.

Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et les contraceptifs oraux

Aucune étude d'interactions médicamenteuses entre le palbociclib et les contraceptifs oraux n'a été menée (voir rubrique 4.6).

Études *in vitro* avec des transporteurs

Les données *in vitro* indiquent que le palbociclib peut potentiellement inhiber le transport médié par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) intestinales. Par conséquent, l'administration du palbociclib avec des médicaments substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine) ou de la BCRP (par ex. pravastatine, rosuvastatine, sulfasalazine) peut augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables.

Les données *in vitro* indiquent que le palbociclib pourrait inhiber le système de transport cationique organique OCT1 et donc pourrait augmenter l'exposition des médicaments substrats de ce transporteur (par ex., metformine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer recevant ce médicament, ou leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées (par ex. une contraception à double-barrière) au cours du traitement et pendant au moins 3 semaines ou 14 semaines après la fin de celui-ci pour les femmes et les hommes respectivement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il existe peu ou pas de données sur l'utilisation du palbociclib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). IBRANCE n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez l'être humain ou l'animal pour évaluer l'effet du palbociclib sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel et ses effets sur l'enfant allaité. On ne sait pas si le palbociclib est excrété dans le lait maternel. Les patientes recevant le palbociclib ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Aucun effet sur le cycle oestral (rates) ou sur l'accouplement et la fertilité chez le rat (mâle ou femelle) n'a été mis en évidence au cours des études non cliniques sur la reproduction. Cependant, aucune donnée clinique n'a été recueillie sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats sur les organes reproducteurs mâles (dégénérescence des tubes séminifères testiculaires, hypospermie epididymaire, mobilité et densité plus faibles des spermatozoïdes, et diminution des sécrétions prostatiques) dans des études de sécurité non cliniques indiquent que la fertilité masculine peut être altérée par un traitement par palbociclib (voir rubrique 5.3).

Avant le début du traitement par IBRANCE, les hommes peuvent donc envisager une conservation de sperme.

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

IBRANCE a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, IBRANCE peut entraîner une fatigue et les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global d'IBRANCE repose sur les données regroupées de 872 patients ayant reçu du palbociclib en association avec une hormonothérapie (N = 527 en association avec le létrazole et N = 345 en association avec le fulvestrant) dans le cadre d'études cliniques randomisées menées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique positif aux RH et négatif au HER2.

Les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents ($\geq 20\%$), rapportés chez les patients recevant du palbociclib au cours d'études cliniques randomisées ont été les suivants : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, diarrhée, alopecie et thrombopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 2\%$) 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).

Des réductions ou des modifications posologiques suite à la survenue d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 38,4 % des patients recevant IBRANCE, quelle que soit l'association, au cours des études cliniques randomisées.

Un arrêt définitif du traitement suite à la survenue d'un effet indésirable a été nécessaire chez 5,2 % des patients recevant IBRANCE, quelle que soit l'association, au cours des études cliniques randomisées.

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 4 présente les données regroupées des effets indésirables observés dans le cadre de 3 études randomisées. La durée médiane du traitement par palbociclib pour l'ensemble des données au moment de l'analyse de survie globale (SG) finale était de 14,8 mois.

Le Tableau 5 présente les anomalies biologiques observées à partir des données regroupées provenant de 3 études randomisées.

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes et par catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Effets indésirables sur la base des données regroupées issues de 3 études randomisées (N = 872)

Classe de systèmes d'organes		Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Fréquence				
Terme préférentiel^a (PT)				
Infections et infestations				
<i>Très fréquent</i>				
Infections ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)	
Affections hématologiques et du système lymphatique				
<i>Très fréquent</i>				
Neutropénie ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)	
Leucopénie ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)	
Anémie ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)	
Thrombopénie ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)	
<i>fréquent</i>				
Neutropénie fébrile	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
<i>Très fréquent</i>				
Appétit diminué	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)	
Affections du système nerveux				
<i>Fréquent</i>				
Dysgueusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Affections oculaires				
<i>Fréquent</i>				
Vision trouble	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)	
Augmentation de la sécrétion lacrymale	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sécheresse oculaire	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
<i>Fréquent</i>				
Épistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
PID/pneumopathie inflammatoire ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)	
Affections gastro-intestinales				
<i>Très fréquent</i>				
Stomatite ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)	
Nausées	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)	
Diarrhée	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)	
Vomissements	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
<i>Très fréquent</i>				
Rash ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)	
Alopécie	234 (26,8)	S/O	S/O	
Sécheresse cutanée	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Peu fréquent</i>				
Lupus érythémateux cutané [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
<i>Très fréquent</i>				
Fatigue	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)	
Asthénie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)	
Fièvre	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	
Investigations				
<i>Très fréquent</i>				
Élévation de l'ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1 %)	
Élévation de l'ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0 %)	

ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; PID = pneumopathie interstitielle diffuse ; N/n = nombre de patients ; N/A = not applicable.

* Effet indésirable identifié après la mise sur le marché.

- a. Les PT sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1.
- b. Le terme Infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes Infections et infestations.
- c. Le terme Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminuées.
- d. Le terme Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminuées.
- e. Le terme Anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué.
- f. Le terme Thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, numération plaquettaires diminuée.
- g. Le terme Stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphthée, chéilite, glossite, glossodynies, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée, stomatite.
- h. Le terme Rash inclut les PT suivants : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.
- i. Le terme PID/pneumopathie inflammatoire inclut tous les PT rapportés faisant partie de la requête MedDRA normalisée (*Standardised MedDRA Query, SMQ*) Pneumopathie interstitielle diffuse (restreinte).

Tableau 5. Anomalies biologiques observées à partir des données regroupées provenant de 3 études randomisées (N = 872)

Anomalies biologiques	IBRANCE plus létrazole ou fulvestrant			Bras comparateurs*		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Globules blancs diminués	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrophiles diminués	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anémie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Plaquettes diminuées	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Élévation de l'ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Élévation de l'ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase ; N = nombre de patients ; N/A = non applicable.

Remarque : les résultats de laboratoire sont classés en fonction du degré de gravité des critères CTCAE du NCI (version 4.0).

* létrazole ou fulvestrant

Description des effets indésirables sélectionnés

Globalement, une neutropénie, tous grades confondus, a été rapportée chez 716 (82,1 %) patients recevant IBRANCE, quelle que soit l'association. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 500 (57,3 %) patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 97 (11,1 %) patients (voir Tableau 4).

Au cours de 3 études cliniques randomisées, le délai médian jusqu'au premier épisode de neutropénie tous grades confondus a été de 15 jours (12 – 700 jours) et la durée médiane d'une neutropénie d'un grade ≥ 3 a été de 7 jours.

Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,9 % des patients recevant le palbociclib en association avec le fulvestrant et chez 1,7 % des patients recevant le palbociclib en association avec le létrazole.

La neutropénie fébrile a été rapportée chez environ 2 % des patients exposés à IBRANCE au cours de la totalité du programme clinique.

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 système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage par palbociclib, une toxicité aussi bien gastro-intestinale (par exemple, nausées, vomissements) qu'hématologique (par ex., neutropénie) peut survenir. Un traitement symptomatique général devra être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01XE33.

Mécanisme d'action

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.

Effets pharmacodynamiques

En inhibant les CDK4/6, le palbociclib réduit la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. L'examen de l'activité du palbociclib dans un certain nombre de lignées cellulaires de cancer du sein profilées sur le plan moléculaire a révélé une haute activité vis-à-vis des cancers du sein de type luminal, en particulier les cancers du sein positifs aux récepteurs des œstrogènes (RE+). Dans les lignées cellulaires évaluées, la perte de la protéine du rétinoblastome (Rb) a été associée à une activité moindre du palbociclib. Toutefois, dans une étude de suivi avec des échantillons de tumeur fraîche, aucune relation entre l'expression de RB1 et la réponse de la tumeur n'a été observée. De même, aucune relation n'a été observée lors de l'étude de la réponse au palbociclib dans des modèles *in vivo* avec des xénogreffes dérivées de patients (modèles PDX). Les données cliniques disponibles sont rapportées à la rubrique efficacité et tolérance (voir rubrique 5.1).

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du palbociclib sur l'intervalle QT, corrigé en fonction de l'intervalle de la fréquence cardiaque (QTc), a été évalué à l'aide des modifications évaluées parECG à des intervalles prédéfinis à partir de l'inclusion et des données pharmacocinétiques correspondantes chez 77 patients atteints d'un cancer du sein avancé. Le palbociclib n'a pas prolongé le QTc de manière cliniquement significative à la dose recommandée de 125 mg par jour (schéma 3/1).

Efficacité et sécurité cliniques

Étude de phase III randomisée PALOMA-2 : IBRANCE en association avec le létrazole

L'efficacité du palbociclib en association avec le létrazole par rapport au létrazole associé à un placebo a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double insu, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, menée chez des femmes atteintes de cancer du sein localement avancé (non candidat à une résection chirurgicale ou à une radiothérapie avec une intention curative) ou métastatique positif aux RH et négatif au HER2 n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie avancée

Au total, 666 femmes ménopausées ont été randomisées selon un rapport 2/1 pour recevoir l'association palbociclib plus létrazole ou l'association placebo plus létrazole et stratifiées selon le site de la maladie (viscéral *versus* non viscéral), l'intervalle libre sans maladie après la fin du traitement (néo) adjuvant jusqu'à la récidive de la maladie (métastatique *de novo versus* ≤ 12 mois *versus* > 12 mois), et selon le type de traitement antitumoral (néo) adjuvant préalable (traitement hormonal antérieur *versus* aucun traitement hormonal antérieur). Les patients présentant une propagation viscérale, symptomatique, avancée, et qui risquaient des complications mettant en jeu leur pronostic vital à court terme (incluant les patients avec épanchement massif non contrôlé [pleural, péricardique, péritonéal], lymphangite pulmonaire, et atteinte hépatique supérieure à 50%), n'ont pas été éligibles à l'inclusion dans l'étude.

Les patientes ont poursuivi le traitement attribué jusqu'à progression objective de la maladie, détérioration des symptômes, toxicité inacceptable, décès, ou retrait du consentement, en fonction du premier événement survenu. Un cross-over entre les bras de traitement n'a pas été autorisé.

Les patientes étaient bien appariées selon les caractéristiques démographiques et pronostiques initiales entre les bras palbociclib plus létrazole et placebo plus létrazole. L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 62 ans (de 28 à 89 ans), 48,3 % des patientes ont été traitées par chimiothérapie et 56,3 % des patientes ont reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant avant leur diagnostic de cancer du sein avancé tandis que 37,2 % des patientes n'ont reçu aucun traitement systémique antérieur dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant. La majorité des patientes (97,4 %) présentaient une maladie métastatique à l'inclusion, 23,6 % des patientes présentaient uniquement des atteintes osseuses et 49,2 % des patientes présentaient une maladie viscérale.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) version 1.1. Les critères d'évaluation secondaires ont été les suivants : taux de réponse objective (TRO), taux de bénéfice clinique (TBC), survie globale (SG), tolérance, et modification de la qualité de vie (QdV).

À la date du gel des données du 26 février 2016, l'étude a atteint son objectif principal concernant l'amélioration de la SSP. Le risque relatif (RR) observé a été de 0,576 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,46 – 0,72) en faveur de l'association palbociclib plus létrazole, avec une valeur de *p* unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié de $< 0,000001$. Une analyse actualisée des critères d'évaluation principal et secondaires a été effectuée après 15 mois de suivi supplémentaires (date du gel des données : 31 mai 2017). Au total, 405 événements de SSP ont été observés ; 245 événements (55,2 %) dans le bras palbociclib plus létrazole et 160 (72,1 %) dans le bras comparateur, respectivement.

Le Tableau 6 présente les résultats d'efficacité basés sur les analyses primaires et actualisées de l'étude PALOMA-2, telles qu'évaluées par l'investigateur et par le comité de revue indépendant.

Tableau 6. PALOMA-2 (population en intention de traiter) - Résultats d'efficacité basés sur les dates de gel des données primaire et actualisée

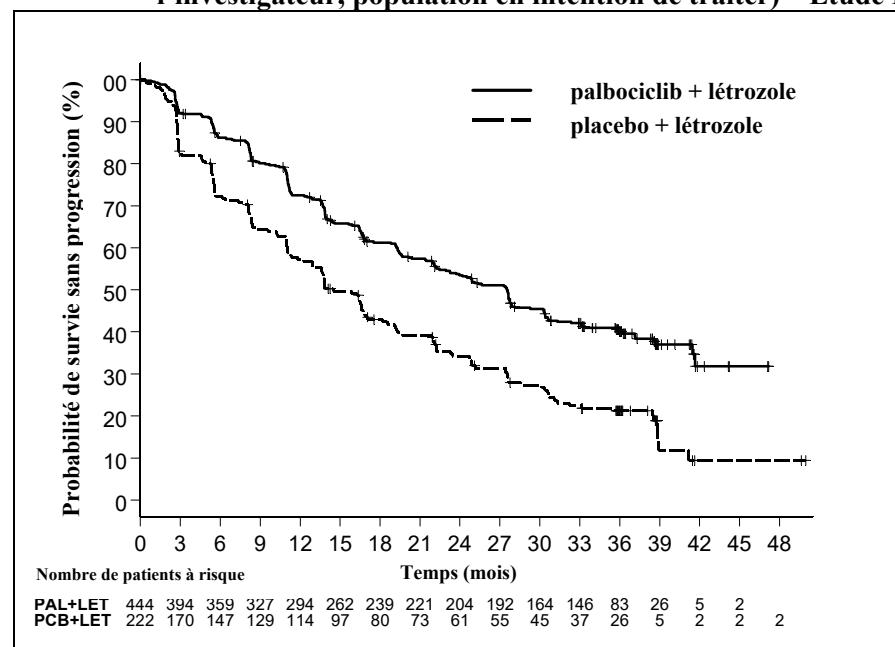
	Analyse primaire (Au 26 février 2016)		Analyse actualisée (Au 31 mai 2017)	
	IBRANCE plus létrazole (N = 444)	Placebo plus létrazole (N = 222)	IBRANCE plus létrazole (N = 444)	Placebo plus létrazole (N = 222)
Survie sans progression selon l'évaluation de l'investigateur				
Nombre d'événements (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Risque relatif [(IC à 95 %) et valeur de p]	0,576 (0,463, 0,718), $p < 0,000001$		0,563 (0,461, 0,687), $p < 0,000001$	
Survie sans progression selon l'évaluation du comité indépendant				
Nombre d'événements (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de p unilatérale	0,653 (0,505, 0,844), $p = 0,000532$		0,611 (0,485, 0,769), $p = 0,000012$	
TRO* [% (IC à 95 %)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
TRO* maladie mesurable [% (IC à 95 %)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
TBC* [% (IC à 95 %)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88,7)	71,2 (64,7, 77,0)

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; NE = non estimé ; TRO = taux de réponse objective ; TBC = taux de bénéfice clinique ; SSP = survie sans progression.

* Les résultats des critères d'évaluation secondaires reposent sur les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1.

Les courbes de Kaplan-Meier de la SSP basées sur la date de gel des données actualisée du 31 mai 2017 sont présentées à la Figure 1 ci-dessous.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Étude PALOMA-2 (31 mai 2017)



PAL = palbociclib ; LET = létrazole ; PCB = placebo.

Une série d'analyses en sous-groupes prédéfinis de la SSP ont été effectuées en fonction des facteurs pronostiques et des caractéristiques initiales afin d'évaluer la cohérence interne de l'effet du

traitement. Dans le bras palbociclib plus létrazole, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans tous les sous-groupes spécifiques de patientes définis par des facteurs de stratification et des caractéristiques initiales dans les analyses primaires et actualisées.

D'après la date de gel des données du 31 mai 2017, cette réduction du risque a continué d'être observée dans les sous-groupes suivants : (1) patientes présentant des métastases viscérales (RR de 0,62 [IC à 95 % : 0,47, 0,81] survie sans progression médiane [SSPm] de 19,3 *versus* 12,3 mois), ou ne présentant pas de métastases viscérales (RR de 0,50 [IC à 95 % : 0,37, 0,67], SSPm 35,9 *versus* 17,0 mois) et (2) patientes présentant uniquement des atteintes osseuses (RR de 0,41 [IC à 95 % : 0,26, 0,63], SSPm 36,2 *versus* 11,2 mois), ou ne présentant pas uniquement des atteintes osseuses (RR de 0,62 [IC à 95 % : 0,50, 0,78], SSPm 24,2 *versus* 14,5 mois). De la même façon, dans le bras palbociclib plus létrazole, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée chez 512 patients avec des tumeurs testées positives à la protéine Rb en immunohistochimie (IHC) (RR de 0,543 [IC à 95 % : 0,433, 0,681], SSPm 27,4 *versus* 13,7 mois). Pour les 51 patients à IHC négative à la protéine Rb, la différence entre les deux bras de traitement n'était pas statistiquement significative (RR de 0,868 [95% CI : 0,424, 1,777], SSPm 23,2 *versus* 18,5 mois) pour le traitement palbociclib plus letrozole *versus* placebo plus letrozole, respectivement.

Des paramètres d'efficacité additionnels (TRO et temps jusqu'à obtention de la réponse [TRT]) évalués dans des sous-groupes de patients avec ou sans maladie viscérale basés sur la date de gel des données actualisée du 31 mai 2017 sont présentés au tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité chez les patients présentant une maladie viscérale ou non viscérale de l'étude PALOMA-2 (population en intention de traiter ; date de gel des données du 31 mai 2017)

	Maladie viscérale		Maladie non viscérale	
	IBRANCE plus létrazole (N = 214)	Placebo plus létrazole (N = 110)	IBRANCE plus létrazole (N = 230)	Placebo plus létrazole (N = 112)
TRO [% (IC à 95 %)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TRT, médiane [mois (intervalle)]	5,4 (2,0, 30,4)	5,3 (2,6, 27,9)	3,0 (2,1, 27,8)	5,5 (2,6, 22,2)

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; TRO = taux de réponse objective d'après les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1 ; TRT = temps jusqu'à obtention de la première réponse tumorale

Au moment des analyses actualisées, le délai moyen entre la randomisation et le deuxième traitement était de 38,8 mois dans le bras palbociclib plus letrozole et de 28,8 mois dans le bras placebo plus letrozole, RR 0,73 (IC à 95% : 0,58, 0,91).

Étude de phase III randomisée PALOMA-3 : IBRANCE en association avec le fulvestrant

L'efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant par rapport au fulvestrant associé à un placebo a été évaluée au cours d'une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double insu, en groupes parallèles, menée chez des femmes atteintes de cancer du sein localement avancé (non candidat à une résection chirurgicale ou à une radiothérapie avec une intention curative) ou métastatique, RH+, HER2-, quel que soit leur statut ménopausique, dont la maladie a progressé après une hormonothérapie antérieure dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant ou métastatique.

Au total, 521 femmes en pré/périménopause et ménopausées dont la maladie avait progressé durant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante, durant ou au cours du mois suivant une hormonothérapie antérieure pour une maladie avancée, ont été randomisées selon un rapport 2/1 pour recevoir l'association palbociclib plus fulvestrant ou placebo plus fulvestrant, et stratifiées : selon la sensibilité documentée au traitement hormonal antérieur, le statut ménopausique à l'entrée dans l'étude (pré/périménopause *versus* ménopause), et à la présence de métastases viscérales. Des femmes en pré/périménopause ont reçu la goséroléline en tant qu'agoniste de la LH-RH.

Les patientes présentant une propagation viscérale, symptomatique, avancée/ métastatique, et qui risquaient des complications mettant en jeu leur pronostic vital à court terme (incluant les patients avec épanchement massif non contrôlé [pleural, péricardique, péritonéal], lymphangite pulmonaire, et atteinte hépatique supérieure à 50%), n'ont pas été éligibles à l'inclusion dans l'étude.

Les patientes ont poursuivi le traitement attribué jusqu'à progression objective de la maladie, détérioration des symptômes, toxicité inacceptable, décès, ou retrait du consentement, en fonction de la survenue du premier événement. Un cross-over entre les bras de traitement n'a pas été autorisé.

Les patientes étaient bien appariées selon les caractéristiques démographiques et pronostiques initiales entre le bras palbociclib plus fulvestrant et le bras placebo plus fulvestrant. L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 57 ans (de 29 à 88 ans). Dans chacun des bras de traitement, la majorité des patientes étaient d'origine caucasienne, présentaient une sensibilité documentée au traitement hormonal antérieur et étaient ménopausées. Environ 20 % des patientes étaient en pré/périménopause. Toutes les patientes avaient reçu un traitement systémique antérieur et la plupart des patientes de chacun des bras de traitement avaient reçu une chimiothérapie préalable pour leur diagnostic initial. Plus de la moitié d'entre elles (62 %) présentaient un indice de performance ECOG de 0 ; 60 % présentaient des métastases viscérales et 60 % avaient reçu plusieurs traitements hormonaux antérieurs pour leur diagnostic initial.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Des analyses complémentaires sur la SSP ont été réalisées sur la base d'une revue radiologique centralisée indépendante. Les critères d'évaluation secondaires ont été les suivants : TRO, TBC, SG, tolérance, et délai avant détérioration du critère composite de la douleur.

L'étude a atteint son critère principal concernant l'allongement de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'analyse intermédiaire réalisée sur 82 % des événements de SSP prévus ; les résultats ont passé la limite d'efficacité pré-spécifiée de Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), démontrant un allongement statistiquement significatif de la SSP et un effet cliniquement significatif du traitement. Des données d'efficacité actualisées plus récemment sont présentées dans le Tableau 8.

Après une période de suivi médiane de 45 mois, l'analyse de SG finale a été effectuée sur la base de 310 événements (60 % des patients randomisés). Une différence de 6,9 mois a été observée au niveau de la SG médiane dans le bras palbociclib plus fulvestrant par rapport au bras placebo plus fulvestrant ; ce résultat n'était pas statistiquement significatif au seuil de signification prédéfini de 0,0235 (unilatéral). Dans le bras placebo plus fulvestrant, 15,5 % des patients randomisés ont reçu du palbociclib et d'autres inhibiteurs des CDK comme traitements ultérieurs post-progression.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur et les données de SG finales provenant de l'étude PALOMA-3 sur la SG sont présentés dans le Tableau 8. Les courbes de Kaplan-Meier correspondantes sont représentées aux Figures 2 et 3, respectivement.

Tableau 8 - Résultats d'efficacité – PALOMA-3 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)

	Analyse actualisée (Au 23 octobre 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements (%)	200 (57,6 %)	133 (76,4 %)
Médiane [mois (IC à 95 %)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,497 (0,398 – 0,620), $p < 0,000001$	

	Analyse actualisée (Au 23 octobre 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
et valeur de p		
Critères d'évaluation secondaires		
TRO [% (IC à 95 %)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
TRO (maladie mesurable) [%IC à 95 %)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
TBC [% (IC à 95 %)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Survie globale (SG) finale (Au 13 avril 2018)		
Nombre d'événements (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Médiane [mois (IC à 95 %)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de $p^†$	0,814 (0,644, 1,029) $p = 0,0429^{†*}$	

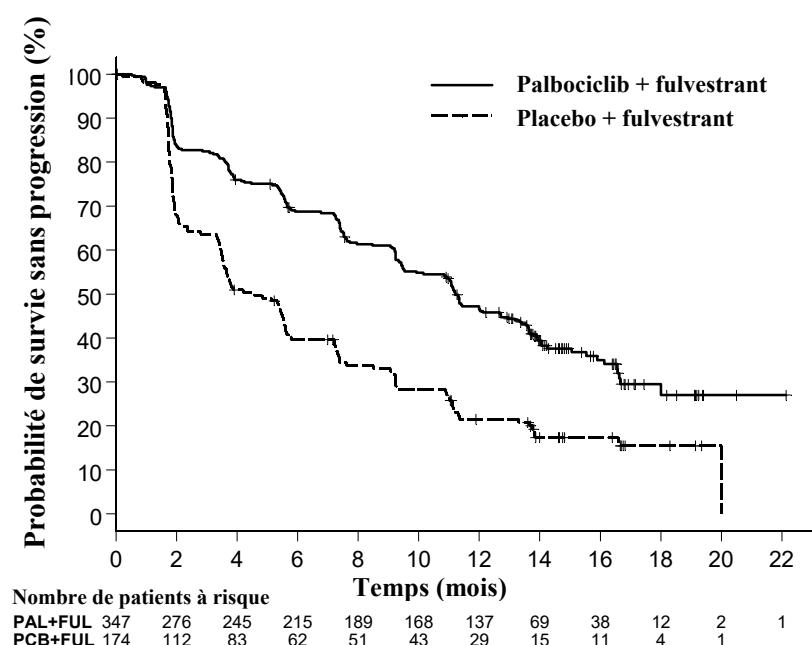
TBC = taux de bénéfice clinique ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ; ; TRO = taux de réponse objective.

Les résultats du critère d'évaluation secondaire reposent sur les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1.

* Non statistiquement significatif.

† Valeur de p unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié par la présence de métastases viscérales et la sensibilité à l'hormonothérapie antérieure par randomisation.

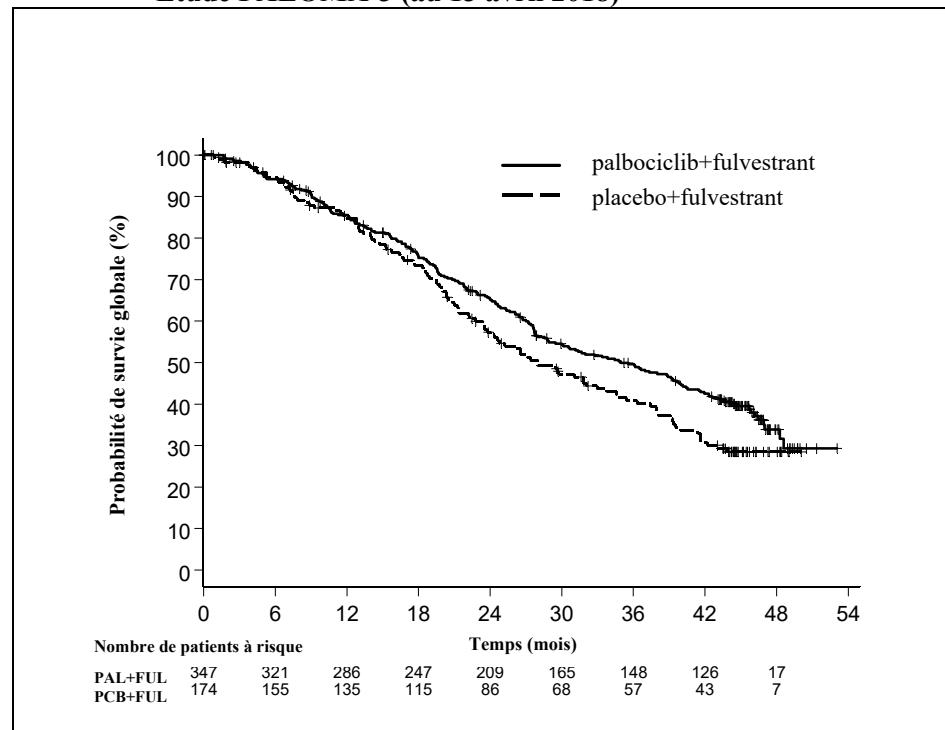
Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Etude PALOMA-3 (au 23 octobre 2015)



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

Dans le bras palbociclib plus fulvestrant, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans tous les sous-groupes spécifiques de patientes définis par des facteurs de stratification et des caractéristiques initiales. Cela a été mis en évidence chez les femmes en préménopause/périménopause (RR de 0,46 [IC à 95 % : 0,28 – 0,75]) et les femmes ménopausées (RR de 0,52 [IC à 95 % : 0,40 – 0,66]), les patientes présentant des métastases viscérales (RR de 0,50 [IC à 95 % : 0,38 – 0,65]) et les patientes ne présentant pas de métastases viscérales (RR de 0,48 [IC à 95 % : 0,33 – 0,71]). Un bénéfice a également pu être observé quel que soit le nombre de lignes de traitement antérieur dans le contexte métastatique : que ce soit 0 (RR de 0,59 [IC à 95 % : 0,37 – 0,93]), 1 (RR de 0,46 [IC à 95 % : 0,32 – 0,64]), 2 (RR de 0,48 [IC à 95 % : 0,30 – 0,76]), ou ≥ 3 lignes (RR de 0,59 [IC à 95 % : 0,28 – 1,22]).

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) – Etude PALOMA-3 (au 13 avril 2018)



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

Le Tableau 9 présente d'autres mesures d'efficacité (TRO et TRT) évaluées dans les sous-groupes de patients avec ou sans atteinte viscérale.

Tableau 9. Résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-3 dans la maladie viscérale et non viscérale (population en intention de traiter [ITT])

	Maladie viscérale		Maladie non viscérale	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
TRO [% (IC à 95%)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TRT, Médiane [mois (intervalle)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; TRO = taux de réponse objective d'après les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1 ; TRT = temps jusqu'à obtention de la première réponse tumorale

Les symptômes rapportés par les patientes ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ou « EORTC QLQ-C30 » et de son module spécifique sur le cancer du sein (EORTC QLQ-BR23). Au total, 335 patientes

du bras palbociclib plus fulvestrant et 166 patientes du bras fulvestrant seul ont rempli le questionnaire à l'inclusion et au cours d'au moins une visite après le début de l'étude.

Le délai avant détérioration était pré-défini comme étant le délai entre l'inclusion et la première survenue d'une augmentation ≥ 10 points des scores en termes de symptômes douloureux. L'ajout du palbociclib au fulvestrant a apporté un bénéfice symptomatique en allongeant significativement le délai avant détérioration de la douleur en comparaison avec l'association de placebo et de fulvestrant (médiane de 8,0 mois *versus* 2,8 mois. RR = 0,64 [IC à 95 % : 0,49, 0,85] ; $p < 0,001$).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IBRANCE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib ont été déterminées chez des patients atteints de tumeurs solides, notamment de cancer du sein avancé et chez des volontaires sains.

Absorption

La C_{max} moyenne du palbociclib est généralement observée entre 6 et 12 heures (T_{max}) après une administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne du palbociclib après une dose orale de 125 mg est de 46 %. Dans l'intervalle posologique de 25 mg à 225 mg, l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} augmentent en général de façon proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre est atteint dans les 8 jours suivant une administration quotidienne répétée. Avec une administration quotidienne répétée, le palbociclib s'accumule selon un ratio d'accumulation médian de 2,4 (entre 1,5 et 4,2).

Effet des aliments

L'absorption du palbociclib et l'exposition au médicament ont été très faibles chez environ 13 % de la population à jeun. La prise d'aliments a augmenté l'exposition au palbociclib dans ce petit sous-groupe de la population, mais n'a pas modifié l'exposition au palbociclib dans le reste de la population de manière cliniquement significative. Par rapport au palbociclib administré après une nuit de jeûne, l'ASC_{inf} et la C_{max} du palbociclib ont augmenté respectivement de 21 % et de 38 % lorsqu'un repas riche en graisses a été consommé une heure avant et deux heures après l'administration du palbociclib, de 12 % et 27 % pour un repas pauvre en graisses et de 13 % et 24 % pour un repas modérément riche en graisses. En outre, la prise d'aliments réduit de manière significative la variabilité interindividuelle et intra-individuelle de l'exposition au palbociclib. Compte tenu de ces résultats, le palbociclib doit être administré avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* a été d'environ 85 %, sans dépendance vis-à-vis de la concentration. La fraction libre (f_f) moyenne du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* a augmenté progressivement avec l'aggravation de la fonction hépatique. Aucune tendance évidente n'a pu être observée au niveau de la f_f moyenne du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* lors de l'aggravation de la fonction rénale. *In vitro*, la captation de palbociclib dans les hépatocytes humains s'est faite majoritairement par une diffusion passive. Palbociclib n'est pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3.

Biotransformation

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le palbociclib subit un métabolisme hépatique important chez l'homme. Après une administration orale d'une dose unique de 125 mg de [¹⁴C] palbociclib chez l'homme, les principales voies métaboliques du palbociclib comprennent l'oxydation et la sulfonation,

l'acylation et la glucuronidation ne constituant que des voies mineures. Le palbociclib a été la principale entité circulante dans le plasma dérivée du médicament.

La majorité du produit a été excrétée sous forme de métabolites. Dans les fèces, le conjugué acide sulfamique du palbociclib a été le principal composant lié au médicament, représentant 25,8 % de la dose administrée. Des études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains, des fractions hépatiques cytosoliques et S9 et des enzymes sulfotransférases recombinantes (SULT) ont indiqué que le CYP3A et le SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib.

Élimination

La moyenne géométrique apparente de la clairance orale (CL/F) du palbociclib a été de 63 l/h, tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne a été de 28,8 heures chez des patients atteints de cancer du sein avancé. Chez 6 sujets sains de sexe masculin ayant reçu une dose orale unique de [¹⁴C] palbociclib, un pourcentage médian de 92 % de la dose totale radioactive administrée a été retrouvé en 15 jours ; les fèces (74 % de la dose) ont constitué la principale voie d'excrétion, avec 17 % de la dose retrouvée dans les urines. L'excrétion de palbociclib sous forme inchangée dans les fèces et l'urine a représenté respectivement 2 % et 7 % de la dose administrée.

In vitro, le palbociclib n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6, et n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C8 et 3A4 aux concentrations cliniquement significatives.

Les évaluations *in vitro* indiquent que le palbociclib a un faible potentiel inhibiteur de l'activité du transporteur d'anions organiques-1 (*organic anion transporter 1*, OAT1), OAT3, du transporteur de cations organiques-2 (*organic cation transporter 2*, OCT2), du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1), OATP1B3 et de la pompe d'exportation des sels biliaires (*bile salt export pump*, BSEP) aux concentrations cliniquement significatives.

Populations particulières

Âge, sexe et masse corporelle

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez 183 patients atteints de cancer (50 hommes et 133 femmes, âgés de 22 à 89 ans et de poids corporel compris entre 38 et 123 kg), le sexe n'a eu aucun effet sur l'exposition au palbociclib, et l'âge et la masse corporelle n'ont pas eu d'effet cliniquement important sur l'exposition au palbociclib.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de < 18 ans.

Insuffisance hépatique

Les données issues d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets présentant différents degrés de fonction hépatique indiquent que l'exposition non liée au palbociclib (ASC_{inf} non liée) a diminué de 17 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et a augmenté de respectivement 34 % et 77 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition maximale non liée au palbociclib (C_{max} non liée) a été augmentée respectivement de 7 %, 38 % et 72 % pour l'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. En outre, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 183 patients atteints de cancer avancé, parmi lesquels 40 patients présentaient une insuffisance hépatique légère d'après la classification du *National Cancer Institute* (NCI) (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN, ou bilirubine totale $>$ 1,0 à 1,5 \times LSN et toute valeur de l'ASAT), l'insuffisance hépatique légère n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib.

Insuffisance rénale

Les données issues d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets présentant différents degrés de fonction rénale indiquent que l'exposition totale au palbociclib (ASC_{inf}) a augmenté respectivement de 39 %, 42 % et 31 % pour l'insuffisance rénale légère ($60 \text{ ml/min} \leq ClCr < 90 \text{ ml/min}$), modérée ($30 \text{ ml/min} \leq ClCr < 60 \text{ ml/min}$) et sévère ($ClCr < 30 \text{ ml/min}$), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 90 \text{ ml/min}$). L'exposition maximale au palbociclib (C_{max}) a été augmentée respectivement de 17 %, 12 % et 15 % pour l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. En outre, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 183 patients atteints de cancer avancé parmi lesquels 73 patients présentaient une insuffisance rénale légère et 29 patients une insuffisance rénale modérée, l'insuffisance rénale légère et modérée n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib. Les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une hémodialyse.

Origine ethnique

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains, les valeurs de l' ASC_{inf} et de la C_{max} du palbociclib ont été plus élevées respectivement de 30 % et de 35 % chez les sujets japonais par rapport aux sujets non asiatiques après l'administration d'une dose unique par voie orale. Néanmoins, ce résultat ne s'est pas reproduit de manière cohérente au cours d'études ultérieures menées chez des patients japonais ou asiatiques atteints d'un cancer du sein suite à l'administration de doses multiples. D'après une analyse des données cumulatives de pharmacocinétique, de sécurité d'emploi et d'efficacité parmi les populations asiatiques et non asiatiques, aucun ajustement posologique en fonction de la race asiatique n'est considéré comme nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études d'une durée maximale de 39 semaines, les résultats sur les organes cibles primaires ayant une pertinence potentielle pour l'homme ont été des effets hématolymphopoïétiques et des effets sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et chez le chien. Des effets sur le métabolisme du glucose ont été associés à des constatations au niveau du pancréas et à des effets indésirables affectant les yeux, les dents, les reins et les tissus adipeux dans des études d'une durée ≥ 15 semaines chez le rat uniquement et des modifications osseuses ont été observées chez le rat uniquement après 27 semaines d'administration. Ces toxicités systémiques ont généralement été observées à des expositions cliniquement significatives sur la base de l' ASC . En outre, des effets cardio-vasculaires (allongement de l'intervalle QTc, diminution de la fréquence cardiaque et augmentation de l'intervalle RR et de la pression artérielle systolique) ont été mis en évidence chez des chiens par télémétrie, à des expositions ≥ 4 fois l'exposition clinique humaine sur la base de la C_{max} . La réversibilité des effets sur l'homéostasie du glucose, le pancréas, les yeux, les reins et le système osseux n'a pas été établie après une période sans traitement de 12 semaines ; tandis qu'une réversibilité partielle à complète des effets sur les systèmes hématolymphopoïétique et reproducteur mâle, les dents et le tissu adipeux a été constatée.

Carcinogénicité

La carcinogénicité du palbociclib a été évaluée au cours d'une étude d'une durée de 6 mois menée chez des souris transgéniques et d'une étude d'une durée de 2 ans menée chez le rat. Le palbociclib n'a pas présenté de carcinogénicité chez les souris transgéniques à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour (No Observed Effect Level [NOEL] soit environ 11 fois l'exposition clinique humaine d'après AUC). Les résultats néoplasiques liés au palbociclib chez les rats étaient, notamment, une incidence accrue des tumeurs des cellules microgliales dans le système nerveux central des rats mâles à la dose de 30 mg/kg/jour ; aucune constatation néoplasique n'a été observée chez les rates, quelle que soit la dose jusqu'à 200 mg/kg/jour. La NOEL pour les effets carcinogènes liés aux palbociclib a été de 10 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique humaine d'après l'AUC) et de 200 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique humaine d'après l'AUC) chez les rats mâles et femelles,

respectivement. La pertinence des résultats néoplasiques liés au palbociclib chez les rats mâles appliquée à l'homme est inconnue.

Génotoxicité

Le palbociclib n'a pas montré de potentiel mutagène au cours d'un test de mutation réverse sur des bactéries (Ames) et n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurelles au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* mené sur des lymphocytes humains.

Le palbociclib a induit des micronoyaux par un mécanisme aneugène dans des cellules d'ovaires de hamster chinois *in vitro* et dans la moelle osseuse de rats mâles à des doses ≥ 100 mg/kg/jour. L'exposition des animaux à la dose sans effet observé pour l'aneugénicité correspondait à une exposition environ 7 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC.

Altération de la fertilité

Le palbociclib n'a pas affecté l'accouplement ou la fertilité de rats femelles, quelle que soit la dose testée jusqu'à 300 mg/kg/jour (approximativement 3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC), et aucun effet indésirable n'a été observé dans les tissus reproducteurs femelles au cours d'études de toxicité de doses répétées jusqu'à 300 mg/kg/jour chez le rat et 3 mg/kg/jour chez le chien (respectivement près de 5 et 3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC).

Le palbociclib est considéré comme susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez les sujets masculins sur la base des résultats non cliniques chez le rat et le chien. Les résultats liés au palbociclib observés dans les testicules, l'épididyme, la prostate et les vésicules séminales comprennent : diminution du poids des organes, atrophie ou dégénérescence, hypospermie, débris cellulaires intratubulaires, mobilité et densité des spermatozoïdes plus faibles et diminution des sécrétions. Ces résultats ont été observés chez le rat et/ou le chien à des expositions respectivement ≥ 9 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC ou à des doses subthérapeutiques par rapport à celle-ci. Une réversibilité partielle des effets sur les organes reproducteurs mâles a été observée chez le rat et chez le chien après des périodes sans traitement respectives de 4 et 12 semaines. Malgré ces résultats sur les organes reproducteurs mâles, il n'a été observé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition projetés égaux à 13 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC.

Toxicité sur le développement

Le palbociclib est un inhibiteur réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines, toutes deux impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Par conséquent, en cas d'utilisation pendant la grossesse, il est susceptible d'avoir des effets délétères pour le fœtus. Le palbociclib a été fœtotoxique chez des animaux gestants. Une augmentation de l'incidence d'une variation squelettique (augmentation de l'incidence d'une côte présente au niveau de la septième vertèbre cervicale) à une dose ≥ 100 mg/kg/jour a été observée chez le rat. Une réduction du poids fœtal a été observée à une dose毒ique pour la mère de 300 mg/kg/jour chez le rat (3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC) et une augmentation de l'incidence des variations squelettiques, notamment diminution de la taille des phalanges du membre antérieur, a été observée à une dose毒ique pour la mère de 20 mg/kg/jour chez le lapin (4 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC). L'exposition fœtale réelle et le passage à travers la barrière placentaire n'ont pas été examinés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté
Glycolate d'amidon sodique de type A
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Gomme laque
Dioxyde de titane (E171)
Hydroxyde d'ammonium (solution à 28%)
Propylène glycol
Siméticone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE/PVC/Alu contenant 7 gélules (une gélule par alvéole). Chaque boîte contient 21 gélules (3 plaquettes par boîte) ou 63 gélules (9 plaquettes par boîte).

Flacons en PEHD avec fermeture en PP contenant 21 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IBRANCE 75 mg, gélules

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg, gélules

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg, gélules

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 09 novembre 2016.

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.