



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
31 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 décembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.*

ribociclib

KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé

B/21 (CIP : 34009 301 093 35)

B/42 (CIP : 34009 301 093 42)

B/63 (CIP : 34009 550 093 59)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	L01XE42 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Kisqali en association avec un <u>inhibiteur de l'aromatase</u> est indiqué comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>en association au letrozole</u> : <ul style="list-style-type: none"> - important en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ; - insuffisant en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ; - <u>en association à l'anastrozole ou à l'exemestane</u> : insuffisant.
ASMR	<p><u>En association au letrozole</u> en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au letrozole par rapport au letrozole seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au letrozole seul, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul, - une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée, <p>la Commission considère que l'ajout KISQALI au letrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans le tableau du chapitre 06 Comparateurs cliniquement pertinents.</p> <p><u>En association au letrozole</u> en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, <u>en association à l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien)</u> ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien) : sans objet</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KISQALI (ribociclib) est une option de traitement en 1^{ère} ligne métastatique du cancer du sein RH +et HER2-, dans deux situations (conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude MONALEESA-2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou - en cas de rechute tardive. <p>L'ajout systématique d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 au letrozole, dès la première ligne métastatique, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables, notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 (81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul). Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.</p> <p>Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au letrozole est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib) et KISQALI (ribociclib) doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant des précautions d'emploi (réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J 14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué, contrôle approprié des électrolytes sériques, et réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI).</p> <p>KISQALI (ribociclib) en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'a pas</p>

	<p>de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- en première ligne métastatique, chez la femme ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié ces associations.</p> <p>En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de KISQALI à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Recommandations	<p>Prenant en compte ces conclusions, la Commission souhaite réévaluer IBRANCE.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine kinase L01XE42 ribociclib

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription en ville et aux Collectivités d'un nouvel inhibiteur de protéine kinase, le ribociclib (spécialité KISQALI), en association à un inhibiteur de l'aromatase. Ce médicament est le 2^{ème} représentant des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6. Récemment, en date du 3 mai 2017, la commission de la Transparence a évalué le palbociclib (IBRANCE) qui a obtenu une AMM le 09/11/2016.

Conformément à son libellé d'indication (non superposable à celui d'IBRANCE), KISQALI a l'AMM uniquement chez les femmes ménopausées, en association avec un inhibiteur de l'aromatase comme traitement à base d'hormonothérapie de première ligne du stade avancé du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 négatifs (HER2-). En plus de cette indication commune, IBRANCE dispose d'une AMM en association au fulvestrant, chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce. Par ailleurs, l'AMM d'IBRANCE est validée chez les femmes pré/périménopause en association à un agoniste de la LH-RH.

Initialement, le laboratoire a revendiqué auprès de l'EMA une AMM en association au letrozole¹ conformément aux données disponibles issues de l'étude pivot. Comme pour le palbociclib, l'AMM a été octroyée en association à un inhibiteur de l'aromatase, sans précision sur le caractère stéroïdien (exemestane) ou non stéroïdien (anastrozole ou letrozole).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KISQALI en association avec un inhibiteur de l'aromatase est indiqué comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs. »

¹ EMA, Assessment report (EPAR) du 22/06/2017 relatif à KISQALI (page 6/121)

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. Le traitement doit être poursuivi tant que la patiente présente un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Kisqali doit être pris en association avec 2,5 mg de letrozole ou un autre inhibiteur de l'aromatase. L'inhibiteur de l'aromatase doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de l'aromatase. [...]

Modifications de la dose

La prise en charge des effets indésirables (EI) sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt de Kisqali. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans le Tableau 1 du RCP. »

Se référer aux tableaux 2, 3, 4 et 5 du RCP pour les recommandations concernant les événements indésirables spécifiques : neutropénie, toxicité hépatobiliaire, allongement de l'intervalle QT et autres toxicités.

05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 54 062 nouveaux cas par an en 2015, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2%) et serait à l'origine de 18,2% des décès féminins liés à un cancer^{2,3}.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale⁴. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)⁴.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastase viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou letrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Bien que la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase ait été démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression, le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

Depuis le 09/11/2016, une AMM a été octroyée à un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, le palbociclib (IBRANCE). Dans les indications communes de palbociclib (IBRANCE) et de ribociclib (KISQALI), la commission de la Transparence a considéré que le palbociclib a une place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé, chez les

² Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

³ INCa. Les cancers en France – Edition 2015.

⁴ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, non précédemment traitées en 1^{ère} ligne métastatique.

Faute de données suffisantes et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (qui relève de la chimiothérapie), la Commission a considéré que l'ajout du palbociclib (IBRANCE) à une hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase et fulvestrant) n'a pas de place dans la prise en charge des femmes non ménopausées.

Malgré l'arrivée du palbociclib (IBRANCE) dont son efficacité a été démontrée en association au letrozole en termes de survie sans progression versus letrozole (gain absolu de 10,3 mois) sans bénéfice en survie globale démontré à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert en première ligne métastatique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de ribociclib (KISQALI) sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein avancé RH+/HER2-, en première ligne, chez les femmes ménopausées non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents. En effet, conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion⁵ de l'étude MONALEESA-2, l'indication AMM de KISQALI (ribociclib) correspond au traitement de première ligne métastatique chez les femmes ménopausées dans deux situations :

- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou
- en cas de rechute tardive (une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement letrozole ou anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant).

► Sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Dans ces situations, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens représentent l'hormonothérapie utilisée préférentiellement.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (IANS)						
ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée	07/10/2015 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
FEMARA (letrozole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	Non	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.	02/12/2015 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

⁵ Critère de non inclusion : patientes ayant reçu précédemment un traitement, notamment une chimiothérapie ou une hormonothérapie pour le stade avancé de leur maladie ; pour les patientes ayant reçu du letrozole ou de l'anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant, une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement.

Inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, en association						
IBRANCE (palbociclib) <i>Pfizer PFE France</i>	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées	03/05/2017 (inscription)	Sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u>	ASMR IV par rapport au letrozole dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées, prenant en compte : - les données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au letrozole (+10,3 mois) ou [...], - et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études	En cours
		Avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Insuffisant</u>		Non applicable		
		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)		<u>Insuffisant</u>	Non applicable	
Antiestrogènes						
NOVALDEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	07/09/2011 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
FARESTON (torémifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	21/09/2016 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

* CPT : classe pharmaco-thérapeutique ** RI : renouvellement de l'inscription

Par ailleurs, IBRANCE dispose d'une AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Cette indication (en association au fulvestrant) n'est pas mentionnée dans le tableau ci-dessus car elle recouvre des situations cliniques non validées par l'AMM de KISQALI,

notamment : progression pendant ou dans les 12 mois suivant un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase (rechute précoce dans un délai < à 12 mois), pendant ou dans le mois suivant la fin d'un traitement, par inhibiteur de l'aromatase reçu pour le traitement de leur maladie métastatique ou avancée (y compris après une ligne de chimiothérapie reçue pour le traitement de leur maladie localement avancée ou métastatique après une hormonothérapie). Pour les mêmes raisons, AFINITOR (everolimus) en association à l'exemestane n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de KISQALI.

► **Avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme**

Les chimiothérapies (dont le choix est réalisé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► **Conclusion**

Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités dans le tableau (monothérapie par anastrozole ou letrozole ou bithérapie associant IBRANCE au letrozole) en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, l'indication validée par la FDA est identique à celle validée par l'EMA : « KISQALI is a kinase inhibitor indicated in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer. »

A noter qu'aux Etats-Unis, une présentation comportant à la fois des comprimés de ribociclib et de letrozole dispose d'une AMM (KISQALI FEMARA CO-PACK). »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

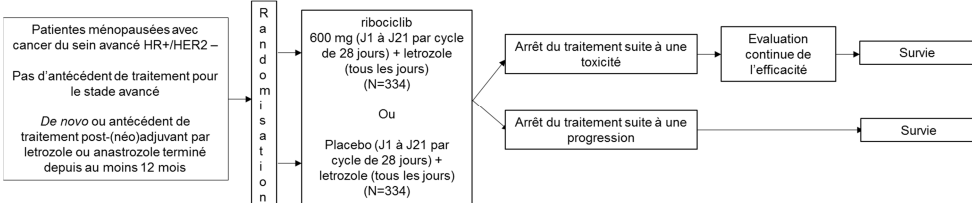
A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude pivot de phase III (CLEE011A2301 ou MONALEESA-2⁶) ayant évalué l'association du ribociclib au letrozole versus le letrozole seul.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté succinctement une méta-analyse en réseau (cf autres données).

08.1 Efficacité

8.1.1 En association au letrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien)

8.1.1.1 Etude CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Type d'étude	<p>Etude pivot de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance, du ribociclib à celles d'un placebo, tous deux en association avec le letrozole, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé positif aux récepteurs hormonaux et négatif aux récepteurs HER2 et n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé.</p>  <pre> graph LR A["Patientes ménopausées avec cancer du sein avancé HR+/HER2 - Pas d'antécédent de traitement pour le stade avancé De novo ou antécédent de traitement post-(néo)adjuvant par letrozole ou anastrozole terminé depuis au moins 12 mois"] --> B["R a n d o m i s a t i o n"] B --> C["ribociclib 600 mg (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + letrozole (tous les jours) (N=334) Ou Placebo (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + letrozole (tous les jours) (N=334)"] C --> D["Arrêt du traitement suite à une toxicité"] C --> E["Arrêt du traitement suite à une progression"] D --> F["Evaluation continue de l'efficacité"] E --> F F --> G["Survie"] </pre>
Schéma de l'étude	La randomisation a été stratifiée selon la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patiente incluse) : 17/12/2013.</p> <p>Date de l'extraction de base pour l'analyse intermédiaire prévue au protocole, constituant l'analyse principale : 29/01/2016.</p> <p>Date de la 2^{ème} extraction de base : 02/01/2017</p>
Cadre et lieu de l'étude	223 centres dans 29 pays dont la France (12 centres/59 patientes incluses et 44 randomisées).
Objectif principal de l'étude	Comparer la survie sans progression (PFS) obtenue avec l'association du ribociclib au letrozole versus le letrozole + placebo, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé positif aux récepteurs hormonaux et négatif aux récepteurs HER2 et n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé.
Principaux	- patientes âgées d'au moins 18 ans et ménopausées (i.e. patientes ayant subi

⁶ Hortobagyi GN, Stemmer S.M, Burrias H.A et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 (18) : 1738-48

critères d'inclusion	<p>une ovariectomie bilatérale ou avec un âge ≥ 60 ans ou avec un âge < 60 ans et une aménorrhée d'au moins 12 mois [en l'absence d'une chimiothérapie, de la prise de tamoxifène ou de torémifène ou de suppression ovarienne] et des taux de FSH et d'œstradiol dans les limites de la normale pour des femmes ménopausées ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec un diagnostic de cancer du sein à un stade avancé (récidive locorégionale ou métastatique) ne pouvant recevoir un traitement curatif ; - avec une confirmation histologique et/ou cytologique de l'expression positive des récepteurs à l'œstrogène (ER+) et/ou à la progestérone (PgR+) ; - avec l'absence d'une surexpression des récepteurs HER2 (HER2-) ; - avec une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. OU la présence d'une lésion lytique osseuse prédominante (les patientes avec une seule lésion lytique osseuse prédominante précédemment traitée par radiothérapie pouvaient être incluses en cas de progression documentée après l'irradiation) ; - avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - avec une fonction médullaire et un bilan biologique normaux (seuils définis au protocole).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patientes ayant reçu précédemment un inhibiteur CDK4/6 ; - ayant reçu précédemment un traitement, notamment une chimiothérapie ou une hormonothérapie pour le stade avancé de leur maladie ; pour les patientes ayant reçu du letrozole ou de l'anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant, une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement. Pour les patientes ayant reçu du letrozole ou de l'anastrozole sur une période ≤ 14 jours pour le traitement du stade avancé, leur inclusion dans l'étude était possible ; - avec une tumeur de type inflammatoire ; - recevant un autre traitement antinéoplasique ; - ayant reçu une chirurgie dans les 14 jours précédents la mise sous traitement et dont les événements indésirables ne seraient pas encore résolus ; - dont les événements indésirables de précédents traitements antinéoplasiques ne seraient pas encore résolus (grade ≥ 1, à l'exception de l'alopécie ou d'autres événements ne constituant pas un potentiel signal de tolérance selon l'investigateur) ; - ayant reçu une radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation ou une radiothérapie palliative locale dans les 2 semaines précédant la randomisation et dont les événements indésirables de grade ≥ 1 ne seraient pas encore résolus (à l'exception de l'alopécie) et/ou ayant reçu une irradiation $\geq 25\%$ de leur moelle osseuse ; - ayant des métastases au niveau du système nerveux central ; - avec une pathologie cardiaque évolutive ou un antécédent cardiaque.
Traitements étudiés	<p>Les patientes ont été randomisées (1 : 1) dans l'un des 2 groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>groupe letrozole + ribociclib</u> : <ul style="list-style-type: none"> o letrozole par voie orale à la dose de 2,5 mg une fois par jour, aux jours 1 à 28, par cycle de 28 jours ; o le ribociclib par voie orale à la dose de 600 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21 ; - <u>groupe letrozole + placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> o letrozole par voie orale à la dose de 2,5 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21, par cycle de 28 jours ; o un placebo administré par voie orale 1 fois par jour, aux jours 1 à 21. <p>Les patientes recevant le placebo n'étaient pas autorisées à recevoir le ribociclib après progression (<u>pas de cross-over possible</u>).</p> <p>Les patientes recevaient le traitement jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'arrêt du traitement quelle qu'en soit sa cause. La dose pouvait être diminuée 2 fois, respectivement à 400 mg et 200 mg ou reportée en cas de survenue de toxicités spécifiées selon les règles précisées dans le protocole d'étude. Aucune modification de dose pour le letrozole n'était prévue au protocole.</p>
Critère de jugement principal	<p><u>Survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur</u> et définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès de la patiente (toutes causes confondues) évaluée par l'investigateur.</p>

Principaux critères de jugement secondaires	<p>Critère de jugement secondaire hiérarchisé : <u>survie globale</u> (OS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès de la patiente (toutes causes confondues).</p> <p>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés définis au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le <u>taux de réponse objective</u> (ORR) défini par la proportion de patientes obtenant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) au cours du traitement, - le <u>taux de bénéfice clinique</u> (CBR), défini par la proportion de patientes obtenant une CR, une PR ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines, - le <u>délai jusqu'à la dégradation persistante et définitive d'au moins 1 point du score de performance ECOG ou le décès de la patiente</u>, - la <u>qualité de vie</u>, évaluée notamment à partir du questionnaire QLQ-C30, spécifique du cancer, - la <u>tolérance</u> évaluée notamment par la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des décès, des EI d'intérêt et des anomalies biologiques. <p>La réponse au traitement était évaluée au niveau du centre investigateur selon les critères RECIST 1.1 version 3.1. Les images radiographiques par scanner ou IRM étaient également évaluées en aveugle par un comité central de revue indépendant. Les réponses complètes (CR) et les réponses partielles (PR) devaient être confirmées par 2 examens radiologiques successifs espacés d'au moins 4 semaines.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Suite à l'amendement (25/11/2014) survenu après la randomisation de 407 patients sur les 668 randomisés, la taille de l'échantillon a été augmentée de 500 à 650.</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la PFS entre les deux groupes et sous l'hypothèse de l'obtention d'un HR de 0,67 correspondant à une augmentation de 33% de la médiane de PFS (soit de 13,4 mois dans le groupe ribociclib et de 9,0 mois dans le groupe placebo).</p> <p>Sur la base de ces hypothèses, l'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 302 événements définis pour l'analyse de la PFS (progression ou décès). L'étude présentait une puissance de 93,5% avec une erreur de type 1 de 0,025 en situation unilatérale, selon un test du log-rank stratifié. Il était prévu qu'une <u>analyse intermédiaire d'efficacité</u> soit réalisée après l'observation de 211 événements (70% des événements attendus), analyse planifiée selon la méthode de Haybittle-Peto, et pouvant constituer l'analyse principale en cas d'atteinte de la significativité du critère principal.</p> <p>Ainsi, sur la base d'un recrutement de 37 patientes par mois pendant 16 mois et d'un taux de pertues de vue de 10%, il a été jugé nécessaire de randomiser 650 patientes.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthode d'analyse statistique du critère principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (PFS) a été réalisée en utilisant un test du log-rank stratifié unilatéral et une approche séquentielle selon la méthode de Haybittle-Peto : <ul style="list-style-type: none"> - lors de l'analyse intermédiaire, le p devait être inférieur à $1,29 \times 10^{-5}$ pour conclure à la significativité ; - à défaut, lors de l'analyse finale, le p devait être inférieur à 0,02499 pour conclure à la significativité. - Le <i>Hazard Ratio</i> (HR) était estimé en utilisant un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. Un modèle de Kaplan-Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie sans progression (mêmes méthodes pour la survie globale). - Pour les patientes sans progression ou non décédées ou pour lesquelles un événement de progression était observé après l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique ou en cas de progression après plus de deux évaluations tumorales non réalisées, les données étaient censurées à la date de la dernière évaluation tumorale pertinente. <p><u>Méthode d'analyse statistique du critère secondaire hiérarchisé (survie globale) :</u></p> <p>L'analyse du critère de la survie globale a été réalisée en utilisant une méthode séquentielle hiérarchique afin de maintenir un risque d'erreur de type I de 0,025 en situation unilatérale pour les 2 critères (survie sans progression et survie globale). Si la supériorité du ribociclib par rapport au placebo, tous deux en association avec le letrozole, était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur la survie globale. A l'inverse si la supériorité du ribociclib en association avec le letrozole ne pouvait pas être démontrée sur le critère de</p>

jugement principal alors la significativité n'était pas testée pour le critère secondaire hiérarchisé.

Un maximum de 4 analyses de la survie globale était prévu au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, permettant d'ajuster le niveau de significativité lors de chaque analyse :

- à l'analyse intermédiaire du critère de PFS prévue (après l'observation de 76 décès),
- à l'analyse finale du critère de PFS (après l'observation de 302 décès),
- après l'observation de 300 décès,
- après l'observation de 400 décès, constituant l'analyse finale pour le critère d'OS.

Méthode d'analyse statistique des autres critères secondaires :

- Les comparaisons entre les groupes sur les critères d'ORR et de CBR ont été réalisées en utilisant un test unilatéral de Cochran Mantel Haenszel stratifié.
- Le délai de dégradation définitif du score de performance ECOG a été évalué selon une méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes a été réalisée au moyen d'un test du logrank stratifié unilatéral.
- Les données de qualité de vie ont été décrites, pour chaque échelle utilisée, pour les patientes avec au moins une évaluation à l'initiation et une autre au cours du traitement. La comparaison entre les groupes de l'évolution des scores depuis l'inclusion a été analysée selon un modèle linéaire à effets mixtes. De plus, les temps à détérioration définitive de la qualité de vie mesurée à partir de l'inclusion (détérioration supérieure ou égale à 10% par rapport à l'état de base) étaient analysés dans les deux bras selon la méthode de Kaplan-Meier, pour le score global de qualité de vie (EORTC QLQ-C30).

Résultats

► Caractéristiques des patientes à l'inclusion

A partir du 17/12/2013, 668 patientes (dont 59 en France) ont été incluses dans l'étude. Les patientes étaient âgées en médiane de 62 ans, majoritairement d'origine caucasienne (82,2%) et en bon état général (60,9% avec un score ECOG de 0). Les récepteurs hormonaux étaient exprimés dans les tumeurs de toutes les patientes. La quasi-totalité des patientes (99,4%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique) :

- 34% étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et
- 66% avaient une maladie préexistante (cancer du sein antérieurement diagnostiqué au stade localisé). Dans le cadre de traitements reçus antérieurement au stade localisé (avant la progression au stade métastatique), environ la moitié des patientes avaient reçu une chimiothérapie (43,6%) et/ou une hormonothérapie (51,8% dont 8,8% de letrozole et 13,3% d'anastrozole). Parmi les patientes ayant un cancer du sein préexistant (441/668), l'intervalle sans maladie a été supérieur à 24 mois (rechute tardive) dans 90% (397/441) des cas (soit 59,4% de la population totale de l'étude). Un délai inférieur ou égal à 12 mois n'a concerné que 14 patientes parmi les 441 ayant une maladie préexistante (14/441 ou 3,2%).

Les patientes présentaient des métastases osseuses dans 73,4% des cas (dont 22,0% de métastases osseuses isolées), cf tableau 1. Près de 59% les patientes incluses avaient des métastases viscérales (19,8% hépatiques et 45,4% pulmonaires). Les critères d'inclusion ou de non inclusion de l'étude ne spécifiaient pas que les patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (et donc susceptible de relever d'une chimiothérapie) n'étaient pas éligibles. Les patientes ayant des métastases cérébrales ne pouvaient pas être incluses.

Tableau 1 : Principales caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes à l'inclusion

	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334	Total N=668
Age, ans			
Médiane (min-max)	62 (23-91)	63 (29-88)	62 (23-91)
Par classe, n (%)			
< 65 ans	184 (55,1)	189 (56,6)	373 (55,8)
≥ 65 ans	150 (44,9)	145 (43,4)	295 (44,2)
Type, n (% patientes)			
Caucasien	269 (80,5)	280 (83,8)	549 (82,2)
Asiatique	28 (8,4)	23 (6,9)	51 (7,6)
Africain / Afro-américain	10 (3,0)	7 (2,1)	17 (2,5)
Autre	14 (4,2)	8 (2,4)	22 (3,2)
Non renseigné	13 (3,9)	16 (4,8)	29 (4,3)
Origine, n (% patientes)			
Europe	150 (44,9)	146 (43,7)	296 (44,3)
Amérique du Nord	108 (32,3)	121 (36,2)	229 (34,3)
Asie	35 (10,5)	33 (9,9)	68 (10,2)
Amérique latine	7 (2,1)	7 (2,1)	14 (2,1)
Autre	34 (10,2)	27 (8,1)	61 (9,1)
Score ECOG, n (% patientes)			
0	205 (61,4)	202 (60,5)	407 (60,9)
1	129 (38,6)	132 (39,5)	261 (39,1)
Stade de la maladie, n (% patientes)			
III	1 (0,3)	3 (0,9)	4 (0,6)
IV	333 (99,7)	331 (99,1)	664 (99,4)
Récepteurs hormonaux, n (% patientes)			
ER+	332 (99,4)	333 (99,7)	665 (99,6)
PgR+	271 (81,1)	278 (83,2)	549 (82,2)
ER+ et/ou PgR+	334 (100)	334 (100)	668 (100)
Délai sans maladie, n (% patientes)			
Nouvellement diagnostiquée	114 (34,1)	113 (33,8)	227 (34,0)
Maladie existante	220 (65,9)	221 (66,2)	441 (66,0)
≤ 12 mois	4 (1,2)	10 (3,0)	14 (2,1)
> 12 mois et ≤ 24 mois	14 (4,2)	15 (4,5)	29 (4,3)
> 24 mois	202 (60,5)	195 (58,4)	397 (59,4)
inconnu	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Nombre de localisations métastatiques, n (% patientes)			
0	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
1	100 (29,9)	117 (35,0)	217 (32,5)
2	118 (35,3)	103 (30,8)	221 (33,1)
≥ 3	114 (34,1)	113 (33,8)	227 (34,0)
Localisations métastatiques, n (% patientes)			
Sein	8 (2,4)	11 (3,3)	19 (2,8)
Os	246 (73,7)	244 (73,1)	490 (73,4)
<i>sans autre localisation</i>	69 (20,7)	78 (23,4)	147 (22,0)
Viscères	197 (59,0)	196 (58,7)	393 (58,8)
<i>foie</i>	59 (17,7)	73 (21,9)	132 (19,8)
<i>poumon</i>	153 (45,8)	150 (44,9)	303 (45,4)
<i>autres</i>	22 (6,6)	18 (5,4)	40 (6,0)
Ganglion lymphatique	133 (39,8)	123 (36,8)	256 (38,3)
Autres	35 (10,5)	22 (6,6)	57 (8,5)
Aucune	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
Précédents traitements néoadjuvants ou adjuvants, n (% patientes)			
Chimiothérapie	146 (43,7)	145 (43,4)	291 (43,6)
Hormonothérapie	175 (52,4)	171 (51,2)	346 (51,8)
<i>anastrozole</i>	47 (14,1)	42 (12,6)	89 (13,3)
<i>exémestane</i>	19 (5,7)	25 (7,5)	44 (6,6)

<i>goséréline</i>	6 (1,8)	3 (0,9)	9 (1,3)
<i>letrozole</i>	34 (10,2)	25 (7,5)	59 (8,8)
<i>tamoxifène</i>	140 (41,9)	145 (43,4)	285 (42,7)
<i>autres</i>	2 (0,6)	4 (1,2)	6 (0,9)

► Critère de jugement principal : survie sans progression

Les résultats rapportés sont ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (extraction de la base au 29/01/2016 après un suivi médian de 15,3 mois). A cette date, selon une évaluation par les investigateurs, la médiane de survie sans progression n'était pas encore atteinte ($IC_{95\%}$ [19,3 ; NA]) dans le groupe letrozole + ribociclib et était de 14,7 mois ($IC_{95\%}$ [13,0 ; 16,5]) dans le groupe letrozole + placebo, $HR=0,56$ $IC_{95\%}$ [0,43 ; 0,72]⁷ ; $p=3,29 \times 10^{-6}$ (inférieur au seuil prévu de $1,29 \times 10^{-5}$ pour l'analyse intermédiaire), cf tableau 2 et figure 1. Dans la mesure où le seuil a été fixé à $1,29 \times 10^{-5}$ pour conclure à la significativité lors de l'analyse intermédiaire, les intervalles de confiance auraient dû être calculés à 1- seuil retenu pour l'analyse intermédiaire et non à 95%.

Compte tenu des résultats observés lors de l'analyse intermédiaire (p inférieur au seuil prévu pour l'analyse intermédiaire et $HR < 0,56$), cette analyse est devenue l'analyse finale, comme prévu au protocole.

Les résultats obtenus avec un suivi supplémentaire de 11,1 mois (en date du 2/01/2017) sont présentés dans le tableau 2. Selon une évaluation par les investigateurs, la médiane de survie sans progression a été de 25,3 mois dans le groupe letrozole + ribociclib et de 16 mois dans le groupe letrozole + placebo, $HR=0,57$ $IC_{95\%}$ [0,46 ; 0,70] ; $p=9,63 \times 10^{-8}$ (inférieur au seuil prévu de $1,29 \times 10^{-5}$ pour l'analyse finale), soit un gain absolu de 9,3 mois.

Par ailleurs, en utilisant les données issues de la lecture centralisée indépendante, il est à noter que le Hazard Ratio a été de 0,59 $IC_{95\%}$ [0,41 ; 0,85] ; $p=0,002$ (supérieur au seuil prévu de $1,29 \times 10^{-5}$ pour l'analyse intermédiaire), cf. tableau 2. Le résultat de cette analyse considérée comme une analyse de sensibilité n'a pas été « significatif » ce qui plaide pour considérer comme peu robuste le résultat de l'analyse principale issue de la lecture faite par les investigateurs.

Tableau 2 : Résultats sur la survie sans progression

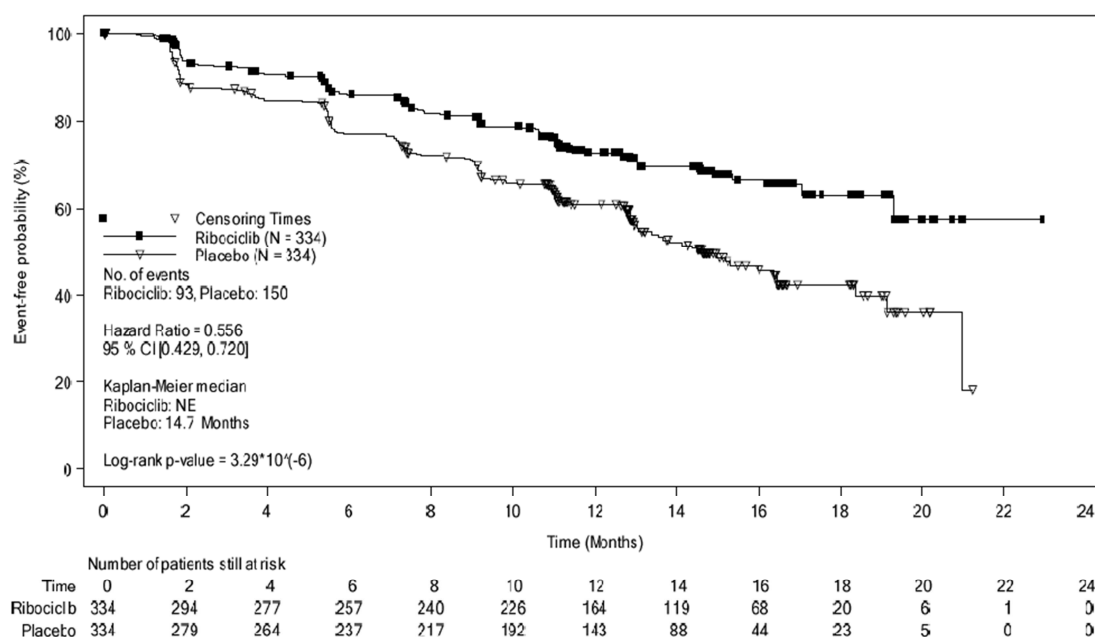
Survie sans progression	Lecture par les investigateurs (critère principal)		Lecture centralisée (analyse de sensibilité)	
	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334
Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 15,3 mois (29 janvier 2016) : analyse finale				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	241 (72,2)	184 (55,1)	284 (85)	262 (78,4)
Nombre d'événements, n (%)	93 (27,8)	150 (44,9)	50 (15)	72 (21,6)
progression	89 (26,6)	150 (44,9)	46 (13,8)	72 (21,6)
décès	4 (1,2)	0	4 (1,2)	0
HR $IC_{95\%}$ p^*	0,56 [0,43 ; 0,72] $3,29 \times 10^{-6}$		0,59 [0,41 ; 0,85] 0,002 (NS)	
PFS médiane (mois) $IC_{95\%}$	NE [19,3 ; NA]	14,7 [13,0 ; 16,5]	22,9 ND	ND
PFS, mois $IC_{95\%}$				
25 th percentiles	11,1 [9,2 ; 13,1]	7,2 [5,6 ; 9,1]	22,9 [15,0 ; 22,9]	NE [NE ; NE]
50 th percentiles	NE [NE ; NE]	21,0 [21,0 ; NE]	22,9 [NE ; NE]	NE [NE ; NE]
Taux de survie sans progression, % [$IC_{95\%}$]				

⁷ A défaut de disposer des intervalles de confiance ajustés sur le seuil retenu pour l'analyse intermédiaire, les intervalles de confiance calculés à 95% sont présentés.

à 6 mois	85,8 [81,4 ; 89,2]	77,1 [72,1 ; 81,4]	91,8 [88,1, 94,4]	83,8 [79,1, 87,5]
à 12 mois	72,8 [67,3 ; 77,6]	60,9 [55,1 ; 66,2]	84,5 [79,7, 88,3]	77,3 [71,9, 81,9] 68,1
à 18 mois	63,0 [54,6 ; 70,3]	42,2 [34,8 ; 49,5]	80,7 [74,8, 85,4]	[59,6, 75,2]
Analyse avec un suivi médian de 26,4 mois (2 janvier 2017)				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	194 (58,1)	129 (38,6)	ND	ND
Nombre d'événements, n (%)	140 (41,9)	205 (61,4)	ND	ND
<i>progression</i>	135 (40,4)	204 (61,1)	ND	ND
<i>décès</i>	5 (1,5)	1 (0,3)		
HR IC _{95%}	0,57 [0,46 ; 0,70]		ND	ND
p	9,63x10 ⁻⁸			
PFS médiane (mois)	25,3	16,0	ND	ND
IC _{95%}	[23,0 ; 30,3]	[13,4 ; 18,2]		
Taux de survie sans progression, % [IC _{95%}]			ND	ND
à 6 mois	73,5 [68,1 ; 78,1]	61,3 [55,6 ; 66,5]		
à 12 mois	54,7 [48,5 ; 60,5]	35,9 [30,3 ; 41,5]		
à 18 mois	40,6 [30,5 ; 50,4]	23,6 [16,7 ; 31,2]		

* le p devait être inférieur à 1,29x10⁻⁵ pour conclure à la significativité
NE : non estimable ; ND : non disponible

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère principal) lors de l'analyse intermédiaire au 29/01/2016



Log-rank test and Cox model were stratified by liver and/or lung metastases status as per IRT
Note: * P-value was one-sided and was significant at the alpha level as determined by the Haybittle-Peto stopping boundary.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie sans progression en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception de 2 sous-groupes :

- patientes ayant uniquement des métastases osseuses portant sur 147 patientes : HR=0,69 IC_{95%} [0,38 ; 1,25] ;
- patientes ayant reçu antérieurement un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou autres portant sur 53 patientes : HR=0,45 IC_{95%} [0,19 ; 1,04] (cf. annexe).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

Pour rappel, il était prévu au protocole une méthode hiérarchique séquentielle sur la survie globale afin de contrôler l'inflation du risque alpha et un maximum de 4 analyses de la survie globale en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, permettant d'ajuster le niveau de significativité lors de chaque analyse :

- à l'analyse intermédiaire du critère de PFS prévue (après enregistrement d'un minimum de 120 décès soit 30% des événements attendus),
- à l'analyse finale du critère de PFS,
- après l'observation de 300 décès,
- après l'observation de 400 décès⁸, constituant l'analyse finale pour le critère d'OS.

Au 29/01/2016, lors de l'analyse principale de la survie sans progression, 43 décès ont été rapportés : 23 dans le groupe letrozole + ribociclib et 20 dans le groupe letrozole + placebo (cf. tableau 3) ; HR=1,13 IC_{95%} [0,62 ; 2,06], p=0,653.

Au 2/01/2017, lors de l'analyse de suivi, 116 décès sont survenus : 50 dans le groupe letrozole + ribociclib et 66 dans le groupe letrozole + placebo ; HR=0,75 IC_{95%} [0,52 ; 1,08], p=0,06.

Tableau 3 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé : survie globale

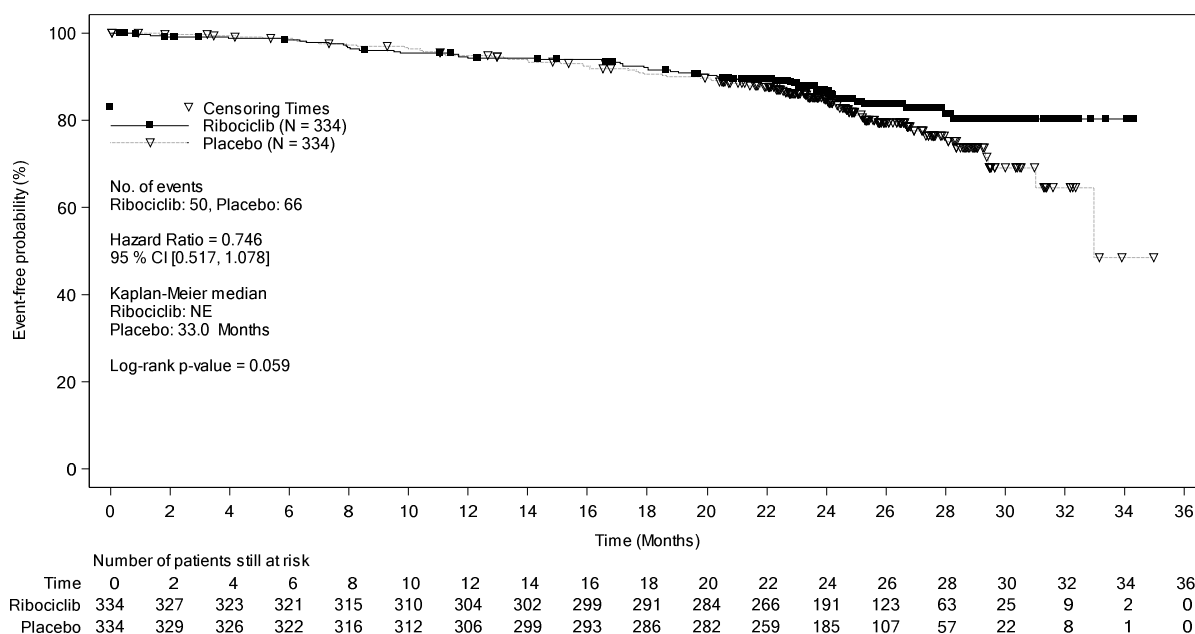
Survie globale (critère secondaire hiérarchisé)	Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 15,3 mois (29 janvier 2016)		Analyse avec un suivi médian de 26,4 mois (2 janvier 2017)	
	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	311 (93,1)	314 (94,0)	284 (85,0)	268 (80,2)
Nombre de décès, n (%)	23 (6,9)	20 (6,0)	50 (15,0)	66 (19,8)
HR IC _{95%} p	1,13 [0,62 ; 2,06] 0,653		0,75 [0,52 ; 1,08] 0,06*	
OS médiane (mois) IC _{95%}	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	NE [33,0 ; NE]
Taux de survie globale, % [IC _{95%}]				
à 12 mois	94,4 [91,2 ; 96,4]	95,0 [92,0 ; 96,9]	94,2 [91,0 ; 96,2]	94,8 [91,7 ; 96,7]
à 18 mois	91,0 [85,4 ; 94,6]	91,3 [85,0 ; 95,1]	92,0 [88,4 ; 94,5]	90,7 [87,0 ; 93,4]
à 24 mois	ND	ND	86,7 [82,3 ; 90,0]	84,8 [80,2 ; 88,4]
à 30 mois	ND	ND	80,2 [73,6 ; 85,2]	69,2 [59,4 ; 77,0]

* supérieur au seuil de $3,15 \times 10^{-8}$ pour déclarer la supériorité

NE : non estimable ; ND : non disponible

⁸ Suite à l'amendement (25/11/2014) survenu après la randomisation de 407 patients sur les 668 randomisés

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale lors de l'analyse intermédiaire au 29/01/2016



Autres critères de jugement

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats des autres critères de jugement (secondaires ou exploratoires). Les résultats sont rapportés uniquement à visée descriptive dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats sur les autres critères de jugement

critères exploratoires	Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 15,3 mois : analyse finale (29 janvier 2016)	
	Letrozole + Ribociclib N=334	Letrozole + Placebo N=334
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète	9 (2,7)	7 (2,1)
Réponse partielle	127 (38,0)	85 (25,4)
Maladie stable	95 (28,4)	111 (33,2)
Progression de la maladie	19 (5,7)	40 (12,0)
Inconnue	18 (5,4)	16 (4,8)
taux de réponse objective évaluée par les investigateurs n (%) [IC _{95%}]	136 (40,7) [35,4 ; 46,0]	92 (27,5) [22,8 ; 32,3]
taux de bénéfice clinique , n (%) [IC _{95%}]	266 (79,6) [75,3 ; 84,0]	243 (72,8) [68,0 ; 77,5]
délai jusqu'à la dégradation persistante et définitive d'au moins 1 point du score de performance ECOG ou du décès	Nombre de patientes concernées, n (%) : 60 (18,0)	Nombre de patientes concernées, n (%) : 60 (18,0)
HR [IC _{95%}]	0,92 [0,64 ; 1,31]	
score QLQ-C30 (médiane) à l'instauration du traitement EOT	64,5 ND	64,0 ND
Variation par rapport à la baseline IC _{95%}	-1,5 [-4 ; 1,0]	

Délai jusqu'à détérioration de 10% du score QLQ-C30		
Nombre d'événements, n (%)	96	96
Médiane (mois)	19,3	NE
HR IC _{95%}	0,89 [0,67 ; 1,18]	

EOT : End of treatment ; NE : non estimable ; ND : non disponible

8.1.2 En association à l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien)

Il est rappelé qu'initialement, le laboratoire a revendiqué auprès de l'EMA une AMM en association au letrozole¹. Néanmoins, en raison de la similarité du mécanisme d'action, l'AMM a validé par extrapolation l'association du ribociclib à tout inhibiteur de l'aromatase⁹ :

- non stéroïdien : letrozole ou anastrozole,
- stéroïdien (exemestane)

comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-.

Conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion¹⁰ de l'étude MONALEESA-2, cette indication correspond au traitement de première ligne métastatique chez les femmes ménopausées dans deux situations :

- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou
- en cas de rechute tardive (une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement letrozole ou anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant).

Dans ces situations, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (letrozole ou anastrozole) sont utilisés préférentiellement. En revanche, l'exemestane, en association ou non à l'évérolimus, est une option de traitement :

- pour les rechutes précoces en première ligne métastatique (période sans maladie inférieure à 12 mois après l'arrêt du traitement adjuvant) ou
- en 2^{ème} ligne métastatique.

De ce fait, l'exemestane ne peut être considéré comme une option thérapeutique pour les 2 situations de première ligne métastatique décrites plus haut (lors d'un diagnostic d'emblée au stade avancé ou lors d'une rechute tardive).

Dans l'indication de l'AMM, aucune donnée clinique en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'est disponible.

8.1.3 Autres données

Des conclusions relatives à des comparaisons indirectes¹¹ sont présentées succinctement dans le dossier du laboratoire. Ces comparaisons issues d'une méta-analyse en réseau (non publiées et réalisées pour le laboratoire) ont été réalisées selon une approche bayésienne en termes d'efficacité (survie sans progression et survie globale principalement) et de tolérance dans le cadre d'un traitement de première ligne au stade métastatique.

A l'issue de la revue de la littérature, 5 études ont été retenues pour construire le réseau et concernent les traitements suivants :

- Letrozole + palbociclib : PALOMA-1 et PALOMA-2 ;

⁹ EMA, Assessment report (EPAR) du 22/06/2017 relatif à KISQALI (page 119/121)

¹⁰ Critère de non inclusion : patientes ayant reçu précédemment un traitement, notamment une chimiothérapie ou une hormonothérapie pour le stade avancé de leur maladie ; pour les patientes ayant reçu du letrozole ou de l'anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant, une période sans maladie d'au moins 12 mois devait être observée après l'arrêt du traitement.

¹¹ Study Report: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Clinical Trials in the First-line Setting for Advanced HR+ HER2- Breast Cancer, prepared by Analysis Group for Novartis, January, 2017

- Letrozole : PALOMA-1, PALOMA-2 et MONALEESA-2,
- Letrozole + ribociclib : MONALEESA-2 ;
- Anastrozole : Mehta 2012 et FALCON ;
- Anastrozole + fulvestrant : Mehta 2012 ; cette étude (qui évalue une association non validée par l'AMM) a été prise en compte afin d'assurer la connexion du réseau¹².
- Fulvestrant : FALCON.

Aucune étude portant sur l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase de type stéroïdien) chez des patientes n'ayant pas reçu de traitement antinéoplasique pour le stade avancé du cancer du sein n'a été retrouvée lors de la revue de la littérature.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- la construction du réseau correspondant à ces comparaisons indirectes est discutable dans la mesure où les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou letrozole) ont été poolés dans un seul groupe sous le terme générique « inhibiteurs de l'aromatase » pour permettre la formation du réseau. Aucun argument clinique n'est fourni dans le rapport pour étayer ce choix. En l'absence d'étude portant sur l'exemestane en première ligne métastatique, cet inhibiteur de l'aromatase de type stéroïdien n'est pas inclus dans ce regroupement de traitements ;
- les caractéristiques des patientes incluses dans ces études diffèrent entre les études (lorsque les données sont renseignées) en particulier concernant un facteur ayant un impact sur le pronostic : la proportion de patientes ayant un délai sans maladie ≤ 12 mois :
 - 2% dans l'étude MONALEESA-2 (ribiciclib),
 - 20% dans l'étude PALOMA-2 (palbociclib) ;
- les durées de suivi ont été variables selon les études (ou non renseignées) et des données matures de survie globale ne sont pas disponibles ou non renseignées à l'exception de l'étude PALOMA-1 ;
- de nombreuses données ne sont pas renseignées pour 3 des 5 études notamment concernant le type de traitements antérieurs, la localisation et le nombre de métastases ;
- les informations disponibles dans le rapport fourni concernant l'existence d'une disparité entre les études et la problématique de l'interaction ne donnent aucune assurance qu'elle soit vérifiée, et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-études, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements ;
- la mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus est restreinte, elle a porté sur :
 - 2 ou 3 études (selon l'événement évalué) parmi les 5 études retenues pour construire le réseau ;
 - la fréquence des événements indésirables, des événements indésirables sévères et des arrêts de traitement toutes causes ou liés aux événements indésirables ;
 - les événements indésirables d'intérêt particulier (notamment la toxicité hépatobiliaire et l'allongement de l'intervalle QT) n'ont pas été analysés. Une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire.

Pour les résultats « non significatifs » (comparaisons indirectes qui ne montrent pas de différence significative), c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici.

De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées. Aussi, ces résultats ne permettent pas de signifier que les deux traitements, KISQALI et IBRANCE, dans le cadre d'une association à une hormonothérapie sont équivalents dans leur indication commune que ce soit en

¹² L'étude Mehta 2012 a comparé l'anastrozole associé au fulvestrant versus l'anastrozole seul alors que le fulvestrant ne dispose pas d'une AMM en association à l'anastrozole et que la posologie utilisée dans l'étude (500 mg à J1 et 250 mg à J14 et J28 puis tous les mois) ne correspond pas à celle validée par l'AMM. La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale).

termes d'efficacité ou de tolérance. Enfin, aucune donnée n'est disponible pour les évaluer en association à l'exemestane.

Compte tenu des réserves décrites ci-dessus, les résultats issus de ces comparaisons indirectes sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent donc pas de hiérarchiser les hormonothérapies disponibles dans la prise en charge du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez la femme ménopausée, dans le cadre d'un traitement de première ligne au stade métastatique.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance de KISQALI (ribociclib) sont disponibles, à court terme, en association au letrozole versus le letrozole seul.

Aucune donnée n'est disponible en association à l'anastrozole ou à l'exemestane.

8.2.1 Données issues de l'étude CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Les données de tolérance issues de l'étude MONALEESA-2 portent sur 334 patients du groupe letrozole + ribociclib et 330 du groupe letrozole + placebo. La durée médiane de traitement a été de 13 mois dans le groupe letrozole + ribociclib et de 12,4 mois dans le groupe letrozole + placebo.

Il convient de souligner que le protocole prévoyait que le recueil des données de tolérance s'arrêterait 30 jours après l'arrêt du traitement.

A la date du 29/01/2016, les événements suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe letrozole + ribociclib que dans le groupe letrozole + placebo :

- événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 15% versus 3%, principalement en raison d'une toxicité hépatobiliaire (6%) et vomissements (2,4%)
- événements indésirables graves : 21,3% versus 11,8% ; les plus fréquents ont été d'ordre gastro-intestinal (5,1% versus 2,4%), une anémie (1,2% versus 0,3%), neutropénie fébrile (1,2% versus 0%), d'ordre respiratoire (3,6% versus 1,2%) et une augmentation des ALAT (1,2% versus 0%)
- événements indésirables de grades ≥ 3 : 81,2% versus 32,7% ; principalement : neutropénie (48,2% versus 0,6%), hypertension (9,9% versus 10,9%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (15% versus 2,4%)
- événements indésirables nécessitant une interruption de dose (71,3% versus 14,8%) ou une réduction de dose (44,6% versus 3%) : principalement en raison d'une neutropénie.

Les événements indésirables plus fréquemment rapportés dans le groupe letrozole + ribociclib ont été : neutropénie (74,6% versus 5,2% dont 59,6% versus 0,9% de grades 3-4), nausée (51,5% versus 28,5%), infections (50,3% versus 42,4%), diarrhées (35% versus 22,1%) et des toxicités hépatobiliaires (24% versus 13,6% dont 11,4% versus 3,6% de grades 3-4). Cette toxicité hépatobiliaire a été suspectée d'être liée à l'association letrozole + ribociclib chez 17,4% des patients et liée au letrozole seul chez 7,9%. La fréquence de l'augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure a été de 17,7% dans le groupe letrozole + ribociclib versus 4,5% dans le groupe letrozole seul. Des augmentations supérieures à 10 fois cette limite ont également été rapportées (6,4% versus 0%).

Quatre cas de Hy's Law¹³ (1,2%) dans le groupe letrozole + ribociclib dont 3 ont été jugés reliés au traitement par l'investigateur et un cas potentiel (0,3%) a été rapporté dans le groupe letrozole + placebo.

Trois patients (0,9%) du groupe letrozole + ribociclib et un (0,3%) du groupe letrozole + placebo sont décédés pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt. Avec un suivi

¹³ La loi de Hy est une règle empirique selon laquelle un médicament présente un risque élevé de causer une lésion hépatique mortelle induite par un médicament (DILI) lorsqu'il est administré à une population importante, s'il provoque des cas de lésion hépatique satisfaisant certains critères lorsqu'il est administré à une population plus petite.

supplémentaire de 11 mois, à la date du 02/01/2017, 7 patients (2,1%) du groupe letrozole + ribociclib et 3 (0,9%) du groupe letrozole + placebo sont décédés pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt.

8.2.2 Données issues du RCP

Les mises en garde portent principalement sur :

- la neutropénie : qui a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté (74,3% dans le groupe letrozole + ribociclib)
- la toxicité hépatobiliaire : avec une fréquence de survenue de 24% dans le groupe letrozole + ribociclib versus 13,6% dans le groupe letrozole + placebo dont 11,4% versus 3,6% de grades 3/4. Des augmentations de grade 3 ou 4 des ALAT (10,2 % versus 1,2 %) et des ASAT (6,9 % versus 1,5 %) ont été rapportées. Des augmentations des ALAT ou des ASAT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale associées à une augmentation de la bilirubine totale supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, avec une phosphatase alcaline normale, en l'absence de cholestase, sont survenues chez 4 patientes (1,2%)
- l'allongement de l'intervalle QT : 7,5% des patientes dans le groupe letrozole + ribociclib et 2,4% dans le groupe letrozole + placebo ont présenté au moins un événement d'allongement de l'intervalle QT (notamment QT prolongé à l'électrocardiogramme et syncope). L'analyse des données d'ECG a montré qu'une patiente (0,3%) avait une valeur QTcF > 500 ms post-valeur initiale, et que 9 patientes (2,7%) avaient une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointes rapportés. Des interruptions de traitement/ajustements posologiques ont été rapportés chez 0,9% des patientes traitées par letrozole associé au ribociclib en raison d'un QT prolongé à l'électrocardiogramme et d'une syncope. Une analyse centralisée des résultats d'ECG a détecté 11 patientes du groupe letrozole + ribociclib (3,3%) et 1 patiente du groupe letrozole + placebo (0,3 %) avec au moins un QTcF > 480 ms post-valeur initiale.
- les interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A4.

8.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT
Risques importants potentiels	Toxicité rénale
Manque d'information	Tolérance chez les patients japonais Tolérance chez les hommes présentant un cancer du sein Utilisation à long-terme Tolérance et pharmacocinétique chez les patients avec une insuffisance rénale sévère

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation du ribociclib (KISQALI) en association à un inhibiteur de l'aromatase (letrozole, anastrozole, exemestane) dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes ménopausées repose sur une étude de phase III en double aveugle comparant le ribociclib en ajout au letrozole versus le letrozole seul (étude MONALEESA-2).

Dans cette étude, ribociclib (administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours) associé au letrozole (à la dose de 2,5 mg une fois

par jour pendant 28 jours) a été comparé au letrozole seul chez 668 patientes ménopausées non traitées au préalable pour le stade avancé du cancer du sein et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédant la randomisation.

Les patientes incluses étaient ménopausées, avaient un âge médian de 62 ans et étaient en bon état général (ECOG 0 ou 1). La quasi-totalité des patientes étaient au stade métastatique (99,4%) :

- plus d'un tiers (34%) étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et
- les deux autres tiers (66%) étaient en rechute tardive d'un traitement adjuvant (441/668). Le délai entre le diagnostic du cancer du sein au stade précoce et la première rechute a été supérieur à 24 mois pour 90% (397/441) des patientes ayant une maladie préexistante (441) soit 59,4% de la population totale (397/668). Un délai inférieur ou égal à 12 mois (correspondant à un pronostic plus péjoratif que les rechutes tardives, au-delà de 12 mois) n'a concerné que 14 patientes parmi les 441 (2,1%) ayant une maladie préexistante et un délai compris entre 12 et 24 mois, 4,3%.

Environ 20% des patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 59% des métastases viscérales sans précision sur le caractère symptomatique engageant ou non le pronostic vital.

La supériorité de l'ajout du ribociclib au letrozole par rapport au letrozole seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors d'une analyse intermédiaire : $HR=0,56$ $IC_{95\%}$ [0,43 ; 0,72] ; $p=3,29 \times 10^{-6}$ (inférieur au seuil prévu de $1,29 \times 10^{-5}$ pour l'analyse intermédiaire) avec une médiane de survie sans progression non atteinte ($IC_{95\%}$ [19,3 ; NA]) dans le groupe letrozole + ribociclib et de 14,7 mois ($IC_{95\%}$ [13,0 ; 16,5]) dans le groupe letrozole + placebo. Conformément au protocole, cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse finale. Considérant notamment l'analyse de sensibilité réalisée à partir de la lecture faite par les investigateurs, ce résultat est considéré comme étant peu robuste.

Avec un suivi supplémentaire de 11,1 mois, la médiane de survie sans progression a été de 25,3 mois dans le groupe letrozole + ribociclib et de 16 mois dans le groupe letrozole + placebo, $HR=0,57$ $IC_{95\%}$ [0,46 ; 0,70] ; $p=9,63 \times 10^{-8}$ (inférieur au seuil prévu de $1,29 \times 10^{-5}$ pour l'analyse finale).

Il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) entre les deux groupes lors des deux premières analyses intermédiaires (NS).

L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère l'absence de différence entre les deux groupes (questionnaire QLQC30). Le rapport final de cette étude est prévu fin 2021. Des données concernant la recherche de marqueurs prédictifs de réponse et le mécanisme de résistance seront fournies.

D'après les données de tolérance recueillies jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement et disponibles avec un suivi médian d'environ 15,3 mois, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe letrozole + ribociclib que dans le groupe letrozole seul, notamment :

- les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 15% versus 3%,
- les événements indésirables de grades ≥ 3 : 81,2% versus 32,7% ; principalement : neutropénie (48,2% versus 0,6%), hypertension (9,9% versus 9,9%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (15% versus 2,4%),
- les événements indésirables nécessitant une interruption de dose (71,3% versus 14,8%) ou une réduction de dose (44,6% versus 3%).

Les risques importants identifiés au PGR sont la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et la toxicité cardiaque avec l'allongement du QT. La Commission relève que seule la myélosuppression est identifiée comme risque important dans le PGR du palbociclib (IBRANCE).

La Commission constate également que l'indication de l'AMM a validé l'association du ribociclib à tous les inhibiteurs de l'aromatase : stéroïdien (exemestane) ou non stéroïdien (anastrozole ou letrozole)¹⁴ alors que les données ne sont disponibles qu'en association au letrozole, en particulier

¹⁴ EMA, Assessment report (EPAR) du 22/06/2017 relatif à KISQALI (page 119/121)

dans l'étude pivot MONALEESA-2. Par conséquent, l'intérêt et l'apport thérapeutique du ribociclib dans le cadre d'une association autre qu'au letrozole ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance.

Au total, chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé hormonodépendant et HER2- non préalablement traitées pour le stade métastatique (environ un tiers au stade métastatique d'emblée et deux tiers suite à une rechute survenant après 24 mois), l'ajout du ribociclib au letrozole s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport au letrozole seul (+ 9,3 mois) au prix d'une toxicité plus importante notamment en termes de neutropénies, de troubles hépatobiliaires et cardiaques. Aucun bénéfice en survie globale et en qualité de vie n'a été démontré à ce jour. Par conséquent, il n'est pas attendu d'impact de l'ajout de KISQALI au letrozole sur la mortalité et sur la qualité de vie. Par ailleurs, des données ne sont pas disponibles en association à l'anastrozole, autre inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien utilisé à ce stade de la maladie. En conséquence, KISQALI, en association au letrozole, n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire a fourni les informations suivantes dans le cancer du sein RH+/HER2-:

Type d'étude	Comparaison	Population	Soumission du rapport
Au stade localement avancé ou métastatique			
Etude MonaLEESa-7 : phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + tamoxifène / inhibiteur d'aromatase non stéroïdien (IANS) + gosérolone <u>Groupe 2</u> : placebo + tamoxifène/ IANS + gosérolone	- femmes pré-ménopausées	Q2 2018
Etude MonaLEESa-3 : phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + fulvestrant <u>Groupe 2</u> : placebo + fulvestrant	- homme/femme ménopausée, - cancer du sein avec résistance aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens	Q2 2018
Etude CompLEEEment-1 : phase IIIb en ouvert	Ribociclib + letrozole	- femmes pré-ménopausées ou ménopausées - hommes	Q4 2019
Au stade précoce			
Etude EarLEE-1 : phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + hormonothérapie <u>Groupe 2</u> : placebo + hormonothérapie	- femmes pré-ménopausées et ménopausées - hommes - à haut risque de récurrence	Q4 2023
Etude EarLEE-2 : phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + hormonothérapie <u>Groupe 2</u> : placebo + hormonothérapie	- femmes pré-ménopausées et ménopausées - hommes - à risque intermédiaire de récurrence	Q4 2023

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de

récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Lorsque la tumeur est RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) est recommandé en 1^{ère} ligne.

Depuis le 09/11/2016, une AMM a été octroyée à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, le palbociclib (IBRANCE). La commission de la Transparence a considéré que l'ajout du palbociclib à une hormonothérapie a une place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé, chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en tant que traitement de :

- 1^{ère} ligne en association au letrozole sans traitement préalable ;
- 1^{ère} ligne et plus en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie avancée ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce.

En revanche, la Commission a considéré que cette association n'a pas de place dans la prise en charge des femmes non ménopausées faute de données suffisantes et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (qui relève de la chimiothérapie).

Dans les recommandations NCCN 2017 (version 3), l'association de IBRANCE (palbociclib) ou KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase (catégorie 1) a été ajoutée parmi l'ensemble des hormonothérapies disponibles chez la femme ménopausée.

Place de KISQALI dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes ménopausées :

En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou letrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne métastatique sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois.

Récemment, IBRANCE (palbociclib) a notamment validé son intérêt (gain en survie sans progression sans impact démontré en survie globale) en 1^{ère} ligne métastatique (en association au letrozole) ou en deuxième ligne (en association au fulvestrant).

KISQALI (ribociclib) a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne métastatique, dans deux situations (conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion¹⁰ de l'étude MONALEESA-2) :

- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou
- en cas de rechute tardive.

L'ajout systématique d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 au letrozole, dès la première ligne métastatique, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables, notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 (81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul) et dans la mesure où IBRANCE (palbociclib) dispose également d'une indication en deuxième ligne métastatique, en association au fulvestrant. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.

Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au letrozole est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib) et KISQALI (ribociclib) doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant les précautions d'emploi suivantes (cf RCP de KISQALI) :

- réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J 14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué ;
- contrôle approprié des électrolytes sériques (potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant le début du traitement, au début de chaque cycle (les 6 premiers ou plus) ;

- réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI (ribobicyclib).

KISQALI (ribobicyclib) en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2-, chez la femme ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié ces associations.

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de KISQALI à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, à ce jour, KISQALI n'a pas d'AMM chez les femmes non ménopausées.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Chez les femmes ménopausées, le rapport efficacité/effets indésirables de l'association du ribobicyclib est :

- important en association au letrozole en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- non établi : en association au letrozole en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ou dans le cadre d'associations aux autres inhibiteurs de l'aromatase, à savoir l'anastrozole (non stéroïdien) ou l'exemestane (stéroïdien), faute de donnée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez les femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, l'association du ribobicyclib au letrozole représente une option de traitement de 1^{ère} ligne du stade avancé (en cas de diagnostic d'emblée ou pour les progressions tardives). En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (relevant de la chimiothérapie) et/ou en association à l'anastrozole ou à l'exemestane, le ribobicyclib n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- et de l'absence de réponse de KISQALI, en association au letrozole, au besoin médical identifié (absence d'impact sur la mortalité à ce jour et sur la qualité de vie),

KISQALI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribobicyclib) est :

- **en association au letrozole** :

- important en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- insuffisant en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- en association à l'anastrozole ou à l'exemestane : insuffisant.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 En association au letrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au letrozole par rapport au letrozole seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois),
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au letrozole seul,
- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul,
- une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée,

la Commission considère que l'ajout KISQALI au letrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans le tableau du chapitre 06 Comparateurs cliniquement pertinents.

10.2.2 En association au letrozole en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association à l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien)

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de KISQALI est celle des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents.

Cette population cible correspond à deux sous-populations :

1) les patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique :

Cette sous-population est estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 54 062¹⁵.

¹⁵ INCa. Les cancers en France. Edition 2015

- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-¹⁶, soit entre 32 437 et 37 843 patientes par an,
- le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80%)^{17,15}, soit entre 25 950 et 30 274 patientes par an.

On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique¹⁷, soit entre 1 298 et 3 027 patientes. En considérant que 60%¹⁸ de ces femmes ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 779 et 1 816 patientes seraient éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée.

2) les patientes en rechute tardive (récidive après arrêt du traitement adjuvant depuis au moins 12 mois) :

Cette-sous population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus¹⁹. Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de l'estimation de la population cible de KISQALI, sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2011. Ainsi considérant l'incidence de diagnostic du cancer du sein connu et disponible jusqu'en 2011, le nombre de patientes en récurrence après arrêt du traitement adjuvant depuis au moins 12 mois a été estimé entre 1 250 et 1 539^{20,21}.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%¹⁸, la population des patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 750 et 923 patientes.

Pour rappel, conformément à l'AMM de KISQALI et aux critères d'inclusion de l'étude MONALEESA-2, les patientes ménopausées en récurrence durant le traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou en rechute dans un délai inférieur à 12 mois, ne sont pas éligibles à l'association de KISQALI au letrozole et ne sont donc pas incluses dans la population cible de KISQALI.

Conclusion

La population cible de KISQALI est estimée à environ :

- **779 à 1 816 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée,**
- **750 à 923 patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique à la suite d'une rechute tardive,**

Au total, entre 1 529 et 2 739 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- par an seraient éligibles à KISQALI.

¹⁶ Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790-800

¹⁷ Données transmises par le registre spécialisé des cancers gynécologiques de Côte d'Or, avis de la Commission de la Transparence relatif à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 13/12/2013

¹⁸ Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008 ;19(12):2012-9

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 13/12/2013

²⁰ InCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

²¹ Compte tenu de la période considérée pour le diagnostic des patientes, jusqu'en 2011, la projection disponible pour l'année 2015 n'est pas prise en compte pour le calcul de cette sous-population.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► En association au letrozole et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KISQALI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, et aux posologies de l'AMM.

► En association au letrozole et en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISQALI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et aux posologies de l'AMM.

► En association à l'anastrozole ou à l'exemestane

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISQALI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement : soit 21 comprimés de 200 mg par semaine sur la base du schéma posologique suivant : 3 comprimés par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.

► Autre recommandation

Prenant en compte ces conclusions, la Commission souhaite réévaluer IBRANCE.

Analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression
(analyse intermédiaire au 29/01/2016)

