

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**KISQALI** (ribociclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6)

-  **Intérêt clinique important mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à la stratégie thérapeutique de 1^e ligne du cancer du sein métastatique avancé, RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.**
-  **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en association à l'anastrozole ou à l'exemestane et/ou en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.**

L'essentiel

- KISQALI a l'AMM en association à un inhibiteur de l'aromatase dans le traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé, avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 négatifs (HER2 -).
- Au prix d'une toxicité plus importante en termes de neutropénies, de troubles hépatobiliaires et cardiaques, l'ajout du ribociclib au letrozole allonge la médiane de survie sans progression de 9,3 mois (25,3 mois dans le groupe letrozole + ribociclib versus 16 mois dans le groupe letrozole + placebo) chez des 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 précédent. Aucun gain en survie globale ou en qualité de vie n'a été démontré à ce jour.
- L'intérêt et l'apport thérapeutique du ribociclib dans le cadre d'une association autre qu'au letrozole et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance.

Stratégie thérapeutique

- Le choix du traitement systémique du cancer du sein localement avancé ou métastatique 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 métastatique sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Récemment, l'inhibiteur de CDK 4/6, le palbociclib a notamment validé son intérêt en 1^{ère} ligne métastatique (en association au letrozole) ou en deuxième ligne (en association au fulvestrant). Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.
- En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur la chimiothérapie.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- KISQALI est une option de traitement en 1^{ère} ligne métastatique du cancer du sein RH +et HER2-, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive. L'ajout systématique d'un inhibiteur de CDK4/6 au letrozole, dès la première ligne métastatique, pose question.

- Si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au letrozole est envisagée, au cas par cas, le choix entre palbociclib et ribociclib doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant des précautions d'emploi (cf. RCP de KISQALI).
KISQALI n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2-, chez la femme ménopausée, en association à l'anastrozole ou à l'exemestane et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, faute de donnée clinique.

Données cliniques

- L'évaluation du ribociclib repose sur une étude de phase III en double aveugle comparant le ribociclib (administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours) en ajout au letrozole (à la dose de 2,5 mg une fois par jour pendant 28 jours) versus le 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. Plus d'un tiers (34%) étaient nouvellement diagnostiquées au stade métastatique et les deux autres tiers (66%) étaient en rechute tardive d'un traitement adjuvant (441/668).
- 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. 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. L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère l'absence de différence entre les deux groupes.
- 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 Plan de Gestion des Risques (PGR) sont la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et la toxicité cardiaque avec l'allongement du QT.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KISQALI dans son indication 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.
- L'ajout de 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 anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 31 janvier 2018 (CT-16471) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »