



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019

ribociclib

KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé

B/21 (CIP : 34009 301 093 3 5)

B/42 (CIP : 34009 301 093 4 2)

B/63 (CIP : 34009 301 093 5 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	L01XE42 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Extensions d'indications
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Kisqali est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i> [HER2]) négatifs en association avec [...] <u>le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.</u></p> <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (<i>luteinising hormone releasing hormone</i>, LHRH). »</p>

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- : en association au fulvestrant

SMR	<p>► Chez les femmes ménopausées Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou - chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. <p>est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>important</u> en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, - <u>insuffisant</u> en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. <p>► Chez les femmes non ménopausées Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>► Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 7,7 mois (20,5 versus 12,8 mois) dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul, - un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 78,3% versus 29,4% avec le fulvestrant seul, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée, <p>la Commission considère que l'ajout de KISQALI au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) <u>par rapport au fulvestrant seul</u> dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé HR+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez des femmes ménopausées.</p> <p>► Chez les femmes ménopausées en présence d'atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme Sans objet</p> <p>► Chez les femmes non ménopausées Sans objet</p>
ISP	<p>KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées ou non ménopausées, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Chez les femmes ménopausées Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez les femmes ménopausées, KISQALI en association au fulvestrant, représente une option supplémentaire, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, selon les antécédents de traitement.</p> <p>Il est à noter que l'ajout systématique d'un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 à une hormonothérapie, dès la première ligne d'hormonothérapie au stade avancé, est questionnable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du

surcroît d'événements indésirables, notamment des événements indésirables de grades ≥ 3 (78,3% avec ribociclib + fulvestrant versus 29,4% avec le fulvestrant seul) et avec en particulier pour KISQALI une toxicité cardiaque et hépatique plus marquées,

- et dans la mesure où ces inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 disposent également d'une indication en deuxième ligne au stade avancé. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au fulvestrant est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) doit notamment 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 (ribociclib).

Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine (NFS) qui est nécessaire pour chacun des inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 (avant instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiquée).

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.

► **Chez les femmes non ménopausées**

Faute de donnée évaluant spécifiquement l'association de KISQALI au fulvestrant chez les femmes non ménopausées, la Commission considère que l'association de KISQALI au fulvestrant n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les femmes non ménopausées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017 en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2- puis modification du libellé d'indication le 17/12/2018 élargissant les indications au traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique : <ul style="list-style-type: none">- en association au fulvestrant : indication faisant l'objet du présent avis ;- en association aux inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes non ménopausées (en pré ou péri-ménopause) : indication faisant l'objet d'un avis séparé.	
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	L L01 L01X L01XE L01XE42	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Autres antinéoplasiques Inhibiteur de protéine kinase ribociclib

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services du ribociclib (KISQALI) dans une extension d'indication dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RH+) et HER2-, comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie en association au fulvestrant (indication faisant l'objet du présent avis).

A noter que KISQALI a également obtenu une extension d'indication en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée (indications faisant l'objet d'un avis séparé)¹.

KISQALI est un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6.

Pour rappel, KISQALI (ribociclib) dispose déjà d'une AMM depuis 2017 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- mais uniquement en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie et chez les femmes ménopausées.

Toutefois, dans son avis d'inscription en date du 31 janvier 2018, la Commission a restreint le périmètre du remboursement de KISQALI en limitant l'association de KISQALI au létrozole (et non à tout inhibiteur de l'aromatase) 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 (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et en l'absence

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis séparé datant de 2019 de KISQALI, extension d'indication chez la femme non ménopausée en association à un inhibiteur de l'aromatase.

d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Dans ces situations, la Commission a conclu que KISQALI en association au létrozole apportait un service médical rendu (SMR) important et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Dans les autres situations incluses dans le libellé de l'AMM, c'est-à-dire, en association à l'anastrozole ou à l'exemestane (autres inhibiteurs de l'aromatase) et en association au létrozole chez les femmes avec atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, le SMR a été considéré comme insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

A l'occasion de l'obtention des extensions d'indications obtenues sur la base de deux études de phase III (MONALEESA-3 et MONALEESA-7), le libellé des indications AMM a été reformulé ce qui conduit à un élargissement des indications au-delà des données disponibles (par extrapolations²).

Dans le cadre de l'indication en association au fulvestrant (objet du présent avis), le laboratoire sollicite le remboursement de KISQALI dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :

- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme,
- et uniquement chez les femmes ménopausées.

A titre informatif, deux autres inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 disposent d'une AMM notamment en association au fulvestrant et ont été évalués par la Commission :

- VERZENIOS (abemaciclib) (AMM du 27/09/2018) dont le libellé des indications AMM est identique à celui de KISQALI ; dans son avis du 12 décembre 2018, la Commission a conclu à un SMR important en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie, et pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Dans les autres situations en association au fulvestrant, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (en première ligne métastatique soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé, en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante, chez les femmes non ménopausées ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme).
- IBRANCE, le palbociclib (AMM du 09/11/2016) dont le libellé des indications n'est pas strictement superposable. La différence porte sur l'indication en association au fulvestrant qui est limitée aux femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (alors que l'AMM de KISQALI ou de VERZENIOS permet un usage comme hormonothérapie initiale au stade avancé, cf. Tableau 1). Lors de la réévaluation d'IBRANCE en mars 2019, la Commission a maintenu un SMR important en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) mais n'a pas reconnu d'ASMR (ASMR V) par rapport au fulvestrant (au lieu d'une ASMR IV, mineure dans l'avis initial de 2017). Dans les autres situations incluses dans son AMM en association au fulvestrant, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme).

Par ailleurs, depuis le 25/07/2017, l'AMM de FASLODEX (fulvestrant) a été élargie, en monothérapie, au traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie (au stade localisé ou avancé)³.

² EPAR KISQALI du 15/11/18, page 101/136

³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à FASLODEX en date du 20/03/2019

Tableau 1 : Comparaison des indications et des SMR et ASMR des inhibiteurs des CDK 4 et 6 dans le cancer du sein RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au stade avancé (selon l'AMM et les avis de la commission de la transparence)

	En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (libellé d'AMM) *			En association au fulvestrant			
	En 1 ^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 ^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer : - en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante	En 1 ^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 ^{ère} ligne ou plus : - en 1 ^{ère} ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou - en 2 ^{ème} ligne (chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé)	
	Ménopausées	Non ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées
IBRANCE⁴ palbociclib	SMR important en association au létrozole ASMR IV par rapport au létrozole	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)		Pas d'AMM		SMR important ASMR V par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)
KISQALI⁵ ribociclib	SMR important en association au létrozole ASMR V dans la stratégie	SMR important en association au létrozole ou à l'anastrozole ASMR V dans la stratégie Conclusions issues de l'avis séparé en date du 10/07/19		SMR important ASMR V par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)	SMR important ASMR V par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)
				Conclusions issues du présent avis (cf. pages 37-38)			
VERZENIOS⁶ abémaciclib	SMR important en association au létrozole ou à l'anastrozole ASMR V dans la stratégie	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)		SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)		SMR important	SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)

* SMR insuffisant : en association à l'exemestane pour IBRANCE, KISQALI et VERZENIOS et en association à l'anastrozole pour IBRANCE et KISQALI (uniquement pour les femmes ménopausées)

⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 31 janvier 2018

⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à VERZENIOS en date du 12 décembre 2018

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Ancien libellé (AMM du 22/08/2017)

« 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. »

Nouveau libellé (AMM du 17/12/2018)

« Kisqali est indiqué chez les femmes dans le traitement du 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 en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Kisqali doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

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 500 mg de fulvestrant.

[...]

Lorsque Kisqali est utilisé en association avec le fulvestrant, le fulvestrant est administré en intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite. Pour plus d'informations, se reporter au RCP du fulvestrant.

Le traitement des femmes pré et périménopausées par Kisqali avec l'une des associations approuvées doit également inclure un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Kisqali peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.5). Les patientes doivent être encouragées à prendre leur traitement approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin. En cas de vomissements ou d'oubli d'une dose, la patiente ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de cette journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle.

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 58 459 nouveaux cas par an en 2018, 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^{7,8}.

Au stade précoce, l'hormonothérapie adjuvante de référence est représentée par le tamoxifène chez les femmes non ménopausées et par les inhibiteurs de l'aromatase : l'ARIMIDEX (anastrozole), le FEMARA (létrazole) et l'AROMASINE (exémestane) chez les femmes ménopausées. Ils sont recommandés en première intention pour une durée habituelle de 5 ans ou en traitement séquentiel avec le tamoxifène.

Au stade avancé (regroupant les stades localement avancé et métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale. 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)^{9 10 11}.

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^{10,11}.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues.

Chez les femmes non ménopausées, selon les recommandations^{10,11}, le tamoxifène est une option de 1^{ère} ligne, chez les patientes non prétraitée par un antiestrogène au stade avancé. Faute de données suffisantes, il est rappelé que l'utilisation d'un inhibiteur de CDK 4/6 [IBRANCE (palbociclib)⁴ ou VERZENIOS (abémaciclib)⁶] n'est à ce jour pas recommandée par la Commission chez les femmes non ménopausées (avis défavorable au remboursement avec un SMR insuffisant pour justifier d'un remboursement par la solidarité nationale dans cette population).

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrazole) sont recommandés en 1^{ère} ligne au stade avancé (chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante) sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois (rechute précoce)^{10, 11}. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; KISQALI

⁷ 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

⁸ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport.* Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019

⁹ HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

¹⁰ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann of Oncol* 2018; 29: 1634–57

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 1.2019. Mars 2019

ou ribociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) est recommandé par les recommandations internationales ainsi que la Commission de la transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS). La Commission de la transparence a néanmoins souligné que « l'ajout systématique de inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 au létrozole (ou à l'anastrozole pour VERZENIOS) en première ligne métastatique est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables » par rapport au létrozole seul (et à anastrozole pour VERZENIOS). Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose désormais d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1^{ère} ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de rechute précoce de l'hormonothérapie adjuvante ou en cas de progression de la maladie au stade avancé chez les femmes ménopausées (c'est-à-dire en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie au stade avancé), les options thérapeutiques recommandées sont :

- le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) et désormais KISQALI (extension d'indication faisant l'objet du présent avis),
- le tamoxifène ou l'exemestane seul ou en association à l'everolimus, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

Dans les avis relatifs à IBRANCE et VERZENIOS¹², la Commission de la transparence a estimé que l'ajout systématique de ces médicaments au fulvestrant est « questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables ». Faute de données suffisantes et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (qui relève de la chimiothérapie), il est rappelé que l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) n'est pas recommandée par la Commission chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, dont l'efficacité a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie, et en l'absence de bénéfice en survie globale à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

¹² Cf. avis de transparence du 20/03/2019 pour IBRANCE et du 12/12/2018 pour VERZENIOS

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2-, au stade avancé :

- comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou
- chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Dans ces situations cliniques, la prise en charge des patientes dépend de plusieurs facteurs, en particulier : l'existence ou non d'une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les éventuels antécédents de traitement, le délai de rechute et le statut ménopausique. Les indications de KISQALI en association au fulvestrant recouvrent plusieurs situations :

- 1^{ère} ligne au stade avancé pour :
 - un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé
 - une rechute tardive (c'est-à-dire survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé)
 - une rechute précoce (c'est-à-dire survenant dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé)
- 2^{ème} ligne au stade avancé faisant suite à une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie chez des patientes
 - ayant eu une rechute tardive, survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante
 - ayant eu un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé.

6.1.1 En présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies (dont le choix est réalisé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire).

6.1.2 En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

6.1.2.1 Chez les femmes ménopausées

Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant sont des hormonothérapies (en monothérapie ou associées à un inhibiteur sélectif des CDK 4 et 6) recommandées dans la prise en charge du cancer du sein avancé (localement avancé ou métastatique), RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées en première ligne (chez les patientes non prétraitées pour le stade avancé de la maladie) ou en deuxième ligne (chez les patientes antérieurement traitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie).

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans le tableau ci-dessous. Les indications n'étant pas strictement superposables (à l'exception de VERZENIOS), les comparateurs varient selon les situations cliniques et selon les antécédents de traitement. Les indications de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant se recouvrent partiellement avec celles des inhibiteurs sélectifs des CDK 4 et 6 (palbociclib, ribociclib et abemaciclib) en association au létrozole (ou anastrozole pour l'abemaciclib), à savoir la 1^{ère} ligne au stade avancé lors d'un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou à la suite d'une rechute tardive.

Tableau 2 : liste des comparateurs cliniquement pertinents par classe thérapeutique et toutes situations confondues chez les femmes ménopausées

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en monothérapie						
ARIMIDEX (anastrozole) AstraZeneca et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	13/09/2000	Important	ASMR V par rapport au tamoxifène	Oui
			07/10/2015 (RI**)	Important	Non applicable	
FEMARA (létrozole) Novartis Pharma et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.	20/11/1996	Important	ASMR III, en termes de tolérance, par rapport à ORIMETENE	Oui
			02/12/2015 (RI**)	Important	Sans objet	
		Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	05/01/2005	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène	
			02/12/2015 (RI**)	Important	Sans objet	
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6						
létrozole en association à IBRANCE (palbociclib) Pfizer PFE France	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : - en association à un inhibiteur de l'aromatase.	20/03/2019 (réévaluation)	Important chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre	IBRANCE, en association au létrozole, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole seul en 1 ^{ère} ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole 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, prenant en compte :	

				d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents.	<ul style="list-style-type: none"> - le gain, déjà démontré, sur la survie sans progression par l'association d'IBRANCE au létrozole par rapport au létrozole seul dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) et - dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé). 	
létrozole ou anastrozole en association à VERZENIOS (abemaciclib) <i>Lilly France</i>	Non	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes : <ul style="list-style-type: none"> - en association à un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie en première intention [...] 	12/12/2018 (Inscription)	<u>Important</u> : chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.	VERZENIOS en association au létrozole ou à l'anastrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au létrozole ou à l'anastrozole par rapport à létrozole ou anastrozole seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 13,4 mois (28,2 versus 14,8 mois) en première ligne métastatique (environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute tardive dont la majorité après 24 mois), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au létrozole ou à l'anastrozole seuls, - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes. 	Oui
létrozole en association à KISQALI	Oui	Traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées	31/01/2018 (Inscription)	<u>Important</u> chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale	L'ajout de KISQALI au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique	Oui

(ribociclib) Novartis Pharma SAS		ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase		symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents	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 (létrozole 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, prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au létrozole par rapport au létrozole 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 létrozole seul, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le létrozole seul, - une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée. 	
Anti-estrogènes						
NOLVADEX (tamoxifène) AstraZeneca et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
FARESTON (torémifène) Centre Spécialités Pharmaceutiques	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

FASLODEX (fulvestrant) AstraZeneca	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u> .	13/10/2004	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	
		Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie.	20/03/2019	Important	FASLODEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'anastrozole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie tenant compte de : - la différence de faible pertinence clinique (+ 2,8 mois) sur la survie sans progression (critère de jugement principal) entre le fulvestrant et l'anastrozole (HR=0,797 ; IC _{95%} [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486) avec des réserves méthodologiques notables ; - l'absence d'avantage démontré notamment sur la survie globale, la tolérance ou la qualité de vie.	
Fulvestrant en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6						
fulvestrant en association à IBRANCE (palbociclib) Pfizer PFE France	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.	20/03/2019 (réévaluation)	Important chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).	IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à	Oui

					<p>court terme prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'analyse finale d'une étude de phase III randomisée, double aveugle (PALOMA 3) démontrant la supériorité de l'ajout d'IBRANCE au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression (gain absolu de 5,4 mois, HR=0,422 IC_{95%} [0,318 ; 0,560], p<0,0135), - mais l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale (HR=0,814 IC_{95%} [0,644 ; 1,029], NS), - l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires, - et le surcroît de toxicité marqué par un risque important de myélosuppression. 	
<p>fulvestrant en association à VERZENIOS (abemaciclib) <i>Lilly France</i></p>	Non	<p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes : en association au fulvestrant [...] chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.</p>	12/12/2018 (Inscription)	<p><u>Important</u> chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.</p>	<p>VERZENIOS en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce), - l'absence de démonstration d'un gain en 	Oui

					<p>survie globale par rapport au fulvestrant seul,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence d'environ 62% versus 24% avec le fulvestrant seul, <p>le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés.</p>	
Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS) seul ou en association						
AROMASINE (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	10/05/2000	Important	ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX. ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE.	
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	Oui
Exemestane en association à AFINITOR (everolimus) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	10/07/2019 (Réévaluation)	Modéré	AFINITOR (évérolimus) en association à l'exemestane n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu <u>ASMR V</u> par rapport aux comparateurs étudiés (exemestane ou capécitabine) chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récurrence ou progression de la maladie, précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique, prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - les données issues de l'étude de phase III randomisée en double aveugle, 	Oui

					<p>BOLERO-2, déjà évaluées ayant démontré un allongement de la survie sans progression (gain absolu de 4,6 mois), avec l'ajout de AFINITOR (évérolimus) à l'exemestane par rapport à l'exemestane seul, mais pas d'allongement de la survie globale</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données d'efficacité de l'étude de phase II en ouvert, BOLERO-6, montrant l'absence de supériorité de AFINITOR (évérolimus) associé à l'exemestane par rapport à la capécitabine, - le surcroît de toxicité marquée notamment par des arrêts de traitement pour événements indésirables chez près d'une patiente sur 3 dans l'étude BOLERO-2, et près d'une sur 5 dans l'étude BOLERO-6, avec l'association, - l'intégration dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de CDK 4/6 en association, sans donnée de comparaison directe disponible. 	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : RI ou renouvellement d'inscription

6.1.2.2 Chez les femmes non ménopausées

Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI en association au fulvestrant chez les femmes non ménopausées sont ceux cités dans l'avis dédié à l'extension d'indication en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée (se reporter à l'avis séparé datant de 2019).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ribociclib (KISQALI) en association au fulvestrant, selon les situations cliniques et conformément aux avis rendus par la Commission, sont les suivants :

1. En présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

les chimiothérapies

2. En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

2.1 chez les femmes ménopausées

2.1.1 En 1^{ère} ligne métastatique au stade avancé pour :

- un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé
 - une rechute tardive¹³ et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé
 - une rechute précoce¹⁴ et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé
- les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (anastrozole ou létrozole) :
 - en monothérapie ou
 - en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 : létrozole/palbociclib, létrozole/ribociclib, létrozole ou anastrozole/abemaciclib
 - les anti-estrogènes : tamoxifène ou torémifène.
 - le fulvestrant en monothérapie dans le cadre de son extension d'indication chez les femmes naïve d'hormonothérapie tout stade confondu : uniquement d'un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé (uniquement pour le sous-groupe Aii)
- selon les antécédents de traitement :
- le fulvestrant :
 - en monothérapie (dans le cadre de son indication initiale de 2004 validée après échec d'un anti-estrogène)
 - en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 : palbociclib, abemaciclib
 - l'exémestane :
 - en monothérapie après échec d'un anti-estrogène ou

¹³ Rechute tardive : survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante

¹⁴ Rechute précoce : survenant dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie néo(adjuvante) et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé

	<ul style="list-style-type: none"> - en association à AFINITOR (everolimus) en cas d'échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase - le tamoxifène
<p>2.1.2 En 2^{ème} ligne métastatique au stade avancé suite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie <ul style="list-style-type: none"> - chez des patientes ayant eu une rechute tardive, - ayant eu un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé 	<p>idem que pour une rechute précoce</p>
<p>2.2 chez les femmes non ménopausées</p>	<p>Se reporter à l'avis dédié à l'extension d'indication en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée (avis séparé datant de 2019)</p>

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, à la date du présent avis, l'indication validée par la FDA n'est pas superposable à l'AMM européenne :

« KISQALI is indicated in combination with:

- an aromatase inhibitor for the treatment of pre/perimenopausal or postmenopausal women, with hormone receptor(HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine-based therapy ; or
- fulvestrant for the treatment of postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine based therapy or following disease progression on endocrine therapy. »

► Prise en charge à l'étranger

KISQALI est pris en charge dans le cadre de son indication initiale de l'AMM et est en cours d'évaluation dans ses nouvelles indications suite à la modification de son libellé d'AMM dans les autres pays européens.

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION EN ASSOCIATION AUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE CHEZ LA FEMME NON MENOPAUSEE

Date de l'avis (motif de la demande)	31/01/2018 (inscription)
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	<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 (létrozole 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 létrozole</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'exémestane</u> : insuffisant.
ASMR (libellé)	<p><u>En association au létrozole</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 létrozole par rapport au létrozole 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 létrozole seul, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le létrozole seul, - une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée, <p>la Commission considère que l'ajout KISQALI au létrozole 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 (létrozole 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 létrozole</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) ou à l'exémestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien)</u> : sans objet</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande dans le cadre de l'extension d'indication de KISQALI en association au fulvestrant, le laboratoire a fourni une étude de supériorité de phase III MONALEESA-3 en double-aveugle, randomisée versus fulvestrant chez des patientes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (étude décrite dans la rubrique 9.1.1)

Aucune donnée n'a été fournie pour évaluer l'intérêt thérapeutique de cette association chez les femmes non ménopausées.

09.1 Efficacité en association au fulvestrant

9.1.1 Chez les femmes ménopausées : en première ou deuxième ligne métastatique

Référence	MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebo-controlled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment ¹⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02422615
Type d'étude	Etude de supériorité 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 fulvestrant, chez des hommes ¹⁶ et des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé présentant des récepteurs hormonaux positifs et des récepteurs HER2 négatifs et n'ayant pas été traitées au stade avancé ou ayant reçu une première ligne de traitement par hormonothérapie pour leur maladie avancée.
Schéma de l'étude	<p>L'étude est composée de 5 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase de screening</u> (jusqu'à 28 jours avant la randomisation) au cours de laquelle les critères d'inclusion et de non inclusion sont validés. - <u>Phase de traitement</u> au cours de laquelle les patientes reçoivent le traitement à l'étude jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'arrêt du traitement à l'étude quelle qu'en soit sa cause (retrait du consentement, perte de vue, fin de l'étude). - <u>Phase de suivi de la tolérance</u> au cours de laquelle toutes les patientes sont suivies jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement à l'étude. Les patientes ayant arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable ou d'un bilan biologique anormal sont suivies jusqu'à la résolution de l'événement ou jusqu'à sa stabilisation clinique. - <u>Phase de suivi post-traitement</u> au cours de laquelle les patientes ayant arrêté le traitement à l'étude pour une autre raison que la progression de la maladie, le décès, le retrait de consentement ou la perte de vue, sont suivies afin d'évaluer l'efficacité et la qualité de vie, toutes les 8 semaines, pendant les 18 premiers

¹⁵ Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen Chia et al, Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Journal of Clinical Oncology. 2018, 36(24) : 2465-68

¹⁶ Aucun homme n'a été inclus dans l'étude. De ce fait le terme « patientes » est utilisé.

	<p>mois, puis toutes les 12 semaines ensuite (jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou la date de perte de vue).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase de suivi long-terme</u> au cours de laquelle les patientes sont suivies toutes les 12 semaines afin d'évaluer la survie sans progression de la ligne de traitement suivante (PFS2) et la survie globale jusqu'au décès, le retrait du consentement ou la date de perte de vue.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patiente incluse) : 09/06/2015</p> <p>Date de l'extraction de base pour l'<u>analyse intermédiaire prévue au protocole</u>, constituant l'analyse principale : 03/11/2017</p> <p>Etude encore en cours</p>
Cadre et lieu de l'étude	175 centres dans 30 pays dont la France (14 centres/43 patientes)
Objectif principal	Comparer la survie sans progression (PFS) obtenue sous traitement par ribociclib versus placebo, tous deux en association avec le fulvestrant, chez des hommes et des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé présentant des récepteurs hormonaux positifs et des récepteurs HER2 négatifs, et n'ayant pas été traitées ou ayant reçu une première ligne de traitement par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes (ou hommes adultes), âgées d'au moins 18 ans ; - <u>Femmes ménopausées</u> : <ul style="list-style-type: none"> (i) patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie ou (ii) avec un âge ≥ 60 ans ou (iii) 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 ; - Patientes avec une confirmation histologique et/ou cytologique en pratique locale de l'expression positive des récepteurs à l'œstrogène (ER+) et/ou à la progestérone (PgR+) ; - Patientes avec une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. ou à défaut, 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) ; - Patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des récepteurs HER2 négatifs (score de 0, 1+ ou 2+ obtenu par hybridation <i>in-situ</i> ou par immunohistochimie¹⁷) ; - <u>Patientes avec un diagnostic de cancer du sein à un stade avancé (récidive locorégionale non éligible à un traitement par chirurgie et/ou radiothérapie ; ou métastatique) incluant les patientes présentant :</u> <ul style="list-style-type: none"> - des preuves documentées de rechute survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie néo(adjuvante) et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé (<u>sous-groupe Ai : 1^{ère} ligne suite à une rechute tardive</u>), - un cancer du sein localement avancé ou métastatique nouvellement diagnostiqué et naïf de traitement (<u>sous-groupe Aii : 1^{ère} ligne d'emblée</u>), - des preuves documentées de rechute survenant dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie néo(adjuvante) et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé (<u>sous-groupe Bi : 1^{ère} ligne suite à une rechute précoce</u>), - des preuves documentées de rechute survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie néo(adjuvante) et présentant des preuves documentées de progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie (<u>sous-groupe Bii : 2^{ème} ligne avec une rechute tardive dans les antécédents de traitement</u>), - un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique au moment du diagnostic et présentant des preuves documentées de progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie (anti-oestrogène ou inhibiteur de l'aromatase)

¹⁷ pour un score de 2+ obtenu par immunohistochimie nécessité de recourir à la technique d'hybridation fluorescente *in-situ* (FISH) ou d'hybridation chromogénique *in-situ* (CISH) ou d'hybridation *in-situ* argentique (SISH) pour confirmation

	<p>(sous-groupe Biii : 2^{ème} ligne dans le contexte d'un cancer diagnostiqué d'emblée au stade avancé) ;</p> <p><i>Note : les patientes en rechute précoce (pendant ou dans les 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante) puis en progression après une ligne d'hormonothérapie pour le stade avancé ne pouvaient être incluses (2^{ème} ligne avec une rechute précoce dans les antécédents de traitement).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientes avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Patientes avec une fonction médullaire et un bilan biologique normaux.
Principaux critères de non inclusion	<p>Patientes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec une atteinte viscérale symptomatique, ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie ; - ayant reçu précédemment une chimiothérapie (exceptée une chimiothérapie en situation (néo)adjuvante), du fulvestrant ou un inhibiteur de CDK4/6 ; - ayant reçu précédemment une chimiothérapie (néo)adjuvante à base d'anthracycline (à une dose cumulative d'au moins 450 mg/m² avec la doxorubicine ou d'au moins 900 mg/m² avec l'épirubicine) ; - avec une hypersensibilité connue à un des excipients du ribociclib ou du fulvestrant - 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 ; - avec un score de Child-Pugh B ou C ; - recevant un anticoagulant à base de warfarine ou autre coumadine dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif ; - dont les événements indésirables de précédents traitements antinéoplasiques ne seraient pas encore résolus, à l'exception de l'alopécie ; - 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 ; - avec un autre type de tumeur ou un antécédent dans les 3 ans précédant la randomisation, à l'exception du carcinome baso-cellulaire ou spinocellulaire cutané traités de manière adéquate ainsi que les tumeurs du col de l'utérus réséquées ; - ayant des métastases au niveau du système nerveux central à moins qu'elles présentent les 2 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - délai d'au moins 4 semaines entre la fin du traitement par radiothérapie et/ou chirurgie et le début de l'étude, - tumeur localisée au niveau du système nerveux central stable au moment de la phase de screening et absence d'administration de corticostéroïdes et/ou d'anti-épileptiques inducteurs enzymatiques ; - ayant une altération du tractus digestif, pouvant altérer l'absorption du traitement ; - infectées par le VIH (test confirmatoire non obligatoire) ; - avec une autre pathologie sévère ou non contrôlée contre-indiquant la participation à l'étude clinique ou compromettant le respect du protocole de l'étude ; - avec une pathologie cardiaque évolutive et/ou un trouble de la repolarisation cardiaque.
Traitements étudiés	<p>Les patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1 dans l'un des groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe fulvestrant + ribociclib : <ul style="list-style-type: none"> - fulvestrant par injection intramusculaire à la dose de 500 mg aux jours 1 et 15 du 1^{er} cycle et au 1^{er} jour des cycles suivants, par cycle de 28 jours - ribociclib par voie orale à la dose de 600 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21. <p>La dose de ribociclib peut 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.</p> - groupe fulvestrant + placebo : <ul style="list-style-type: none"> - fulvestrant par injection intramusculaire à la dose de 500 mg aux jours 1 et 15 du 1^{er} cycle et au 1^{er} jour des cycles suivants, par cycle de 28 jours - placebo administré par voie orale 1 fois par jour, aux jours 1 à 21.

	<p>Les patientes recevant le placebo ne sont pas autorisées à recevoir le ribociclib après progression (pas de cross-over possible).</p> <p>Sont autorisés les traitements concomitants suivants : biphosphonates, dénosumab, facteurs de croissance hématopoïétiques, radiothérapie palliative et corticostéroïdes. En revanche, les médicaments inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4/5, les substrats du cytochrome CYP3A4/5 avec un index thérapeutique étroit, les médicaments avec un risque connu de prolongement de l'intervalle QT, les autres traitements expérimentaux ou antinéoplasiques ainsi que la phytothérapie n'étaient pas autorisés.</p>
Méthode de randomisation	<p>La randomisation était stratifiée selon les deux critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (oui/non), – l'antécédent de traitement par hormonothérapie au stade localement avancé ou métastatique (oui/non).
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur 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).</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie globale (OS) définie par comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires (7 au total):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de réponse objective (ORR) défini par la proportion de patientes obtenant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) au cours du traitement, - le taux de bénéfice clinique (CBR), défini par la proportion de patientes obtenant une CR, une PR ou une maladie stable (SD) pendant au moins 24 semaines, - le délai d'obtention de la réponse (TTR), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou d'une réponse partielle (PR), - la durée de la réponse (DOR), mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou d'une réponse partielle (PR) jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès de la patiente en lien avec le cancer, - le délai jusqu'à la détérioration persistante et définitive d'au moins 1 point du score de performance ECOG ou le décès de la patiente, - la qualité de vie, évaluée par la variation des scores par rapport à l'initiation, des domaines du questionnaire validé spécifique au cancer QLQ-C30 et par le module spécifique aux douleurs cancéreuses BPI-SF ainsi que l'état de santé des patientes, évalué par la variation des scores par rapport à l'initiation du questionnaire générique à 5 domaines de l'EQ-5D-5L, - la tolérance 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 réponses complètes et partielles devaient être confirmées par une deuxième évaluation dans un délai de 4 semaines.</p>
Taille de l'échantillon	<p><u>Calcul du nombre de patients nécessaires :</u></p> <p>Les proportions attendues de patientes recevant une 1^{ère} ligne de traitement et une 2^{nde} ligne de traitement sont respectivement de 40% et 60%.</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 avec l'utilisation d'un test du log-rank stratifié, l'analyse principale devait avoir lieu après l'observation d'environ 125 événements (progression ou décès) survenus chez les patientes ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement ou d'environ 364 événements au total, avec une puissance de 95% et une erreur de type 1 de 0,025 en situation unilatérale. Ainsi, sur la base d'un taux de patientes perdues de vue de 10%, il a été jugé nécessaire de randomiser 660 patientes.</p> <p>Le nombre d'événements (décès) nécessaire a été calculé de façon à comparer l'OS entre les deux groupes et sous l'hypothèse de l'obtention d'un HR de 0,71,</p>

	<p>correspondant à une réduction de 29% de la médiane de l'OS (soit une augmentation de la médiane de survie globale de 42,0 mois dans le groupe ribociclib par rapport au groupe placebo).</p> <p>Sur la base de ces hypothèses avec un test du log-rank stratifié, l'analyse du critère de l'OS doit avoir lieu après l'observation d'un maximum de 351 décès avec une puissance de 85% et une erreur de type 1 de 0,025 en situation unilatérale.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>L'analyse principale du critère de jugement principal (survie sans progression)</u> devait être réalisée lorsqu'environ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 125 événements (progression ou décès) étaient survenus dans le sous-groupe des patientes présentant un cancer du sein au stade avancé et naïves de traitement, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - 364 événements au total étaient survenus chez l'ensemble des patientes tous groupes de traitement confondus. <p>La comparaison sur le critère de jugement principal (PFS) entre les groupes de traitement a été réalisée en utilisant un test du log-rank stratifié unilatéral avec un risque d'erreur de type I de 0,025.</p> <p>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.</p> <p>Pour les patientes sans progression ou non décédées au moment de l'analyse principale, 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> <p>Des analyses complémentaires ainsi que des analyses de sensibilité, avec différentes méthodes de censure des données ou d'ajustement, étaient prévues au protocole afin d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse principale, notamment au travers de l'utilisation des données issues d'une lecture centralisée indépendante (BIRC), soit sur un échantillon de 40% des patientes, soit sur l'ensemble de la population.</p> <p>Des analyses en sous-groupes, prévues au protocole, ont été réalisées sur le critère de la PFS pour plusieurs variables et notamment l'antécédent de traitement par hormonothérapie (naïf/1^{ère} ligne de traitement [progression dans les 12 mois]/2^{ème} ligne de traitement [progression ≥12 mois après la fin du traitement (néo)adjuvant]).</p> <p><u>L'analyse du critère de jugement secondaire (survie globale)</u> devait être 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 fulvestrant, était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur le critère de jugement secondaire de survie globale. A l'inverse si la supériorité du ribociclib en association avec le fulvestrant ne pouvait pas être démontrée sur le critère de jugement principal (PFS) alors la significativité n'était pas testée pour le critère secondaire de survie globale.</p> <p>Un maximum de 4 analyses de la survie globale était prévu au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, permettant d'ajuster le niveau de significativité lors de chaque analyse, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à l'analyse finale du critère de PFS, - après l'observation de 161 décès, - après l'observation de 263 décès, - après l'observation de 351 décès, constituant l'analyse finale pour le critère d'OS. <p>Pour les patientes non décédées au moment de l'analyse, les données ont été censurées.</p> <p>L'analyse de l'OS était basée sur un test du log-rank stratifié unilatéral. Le <i>Hazard Ratio</i> (HR) a été estimé en utilisant un modèle stratifié des risques proportionnels de</p>

	<p>Cox. Un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour tracer les courbes de survie globale.</p> <p>De nombreuses analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole sur la PFS, sans contrôle du risque alpha. Elles sont exploratoires et les résultats seront présentés à visée descriptive en annexe de ce document.</p>
--	---

Résultats :

► Effectifs

Au total, parmi les 727 patientes (dont 43 en France) incluses, 726¹⁸ ont été randomisées (2:1) :

- 484 patientes dans le groupe ribociclib,
- 242 patientes dans le groupe placebo. A noter que 2 patientes du groupe placebo n'ont pas reçu de traitement et n'ont pas été incluses dans la population de tolérance.

► Caractéristiques des patientes à l'inclusion (cf. Tableau 3)

Les patientes étaient âgées en médiane de 63 ans, majoritairement d'origine caucasienne (85,3%) et en bon état général (64,5% avec un score ECOG de 0). Les récepteurs hormonaux étaient exprimés dans les tumeurs de toutes les patientes. La quasi-totalité des patientes (98,8%) avait un cancer du sein de stade IV (c'est-à-dire au stade métastatique) :

- 19,1% (139/726) étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et
- 80,7% (586/726) avaient une maladie préexistante (cancer du sein antérieurement diagnostiqué au stade localisé). L'intervalle sans maladie a été supérieur à 12 mois (rechute tardive) dans 94,7% (555/586) des cas (soit 76,4% de la population totale de l'étude). Un intervalle sans maladie inférieur ou égal à 12 mois n'a concerné que 31 patientes parmi les 586 ayant une maladie préexistante (31/586 ou 5,3%). Dans le cadre des traitements (néo)adjuvants reçus antérieurement au stade localisé (avant la progression au stade avancé), plus de la moitié des patientes avaient reçu une chimiothérapie (55,8%) et/ou une hormonothérapie dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant (59,4% dont 36,5% de tamoxifène, 20,5% de létrozole et 18,5% d'anastrozole).

Au total, 29,2% (212/726) des patientes étaient naïves d'hormonothérapie¹⁹ (nommé sous-groupe Aii ; N=212).

Parmi les 70,7% (513/726) précédemment traitées par hormonothérapie :

- 50% (363/726) ont été randomisées pour recevoir une hormonothérapie de première intention au stade avancé :
 - 28,9% dans les suites d'une rechute précoce (progression dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) (sous-groupe Bi ; N=210),
 - 21,1% dans les suites d'une rechute tardive (progression après les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) (sous-groupe Ai ; N=153) ;
- 20,7% (150/726) une hormonothérapie de deuxième ligne au stade avancé (sous-groupes Bii et Biii ; N=150). La dernière hormonothérapie reçue était : inhibiteurs de l'aromatase (120/150, 80%) ; tamoxifène : (27/150, 18%).

Les patientes présentaient des métastases osseuses dans 75,3% des cas (dont 21,2% de métastases osseuses isolées). Environ 60% des patientes incluses avaient des métastases viscérales (50% hépatiques ou pulmonaires), non symptomatiques puisqu'il était prévu au protocole que les patientes ne pouvaient être incluses en cas d'atteinte viscérale symptomatique, ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie. Les

¹⁸ Une patiente est décédée avant de donner par écrit son consentement, elle n'a donc pas été incluse dans la population FAS, qui était donc constituée de 726 patientes

¹⁹ Naïves d'hormonothérapie inclus : a. patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé (19,1%) ; b. patientes diagnostiquées et traitées au stade localisé par chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie (sans hormonothérapie) puis rechute au stade avancé

patientes ayant des métastases au niveau du système nerveux central ne pouvaient pas être incluses.

Tableau 3 : Principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion de l'étude

	Groupe fulvestrant + ribociclib N=484	Groupe fulvestrant + placebo N=242	Total N=726
Age, ans			
Médiane (min-max)	63,4 (31-89)	63,0 (34-86)	63,0 (31-89)
Par classe, n (%)			
< 65 ans	258 (53,3)	129 (53,3)	387 (53,3)
≥ 65 ans	226 (46,7)	113 (46,7)	339 (46,7)
Type, n (% patientes)			
Caucasien	406 (83,9)	213 (88,0)	619 (85,3)
Asiatique	45 (9,3)	18 (7,4)	63 (8,7)
Natif américain	5 (1,0)	1 (0,4)	6 (0,8)
Africain / Afro-américain	3 (0,6)	2 (0,8)	5 (0,7)
Autre	10 (2,1)	3 (1,2)	13 (1,8)
Non renseigné	15 (3,1)	5 (2,1)	20 (2,8)
Région, n (% patientes)			
Europe et Australie	347 (71,7)	173 (71,5)	520 (71,6)
Amérique du Nord	69 (14,3)	43 (17,8)	112 (15,4)
Asie	40 (8,3)	16 (6,6)	56 (7,7)
Amérique latine	6 (1,2)	3 (1,2)	9 (1,2)
Autre	22 (4,5)	7 (2,9)	29 (4,0)
Score ECOG, n (% patientes)			
0	310 (64,0)	158 (65,3)	468 (64,5)
1	173 (35,7)	83 (34,3)	256 (35,3)
Manquant	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)
Stade de la maladie, n (% patientes)			
II	2 (0,4)	0	2 (0,3)
III	4 (0,8)	2 (0,8)	6 (0,8)
IV	478 (98,8)	239 (98,8)	717 (98,8)
Manquant	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Récepteurs hormonaux, n (% patientes)			
ER+	481 (99,4)	241 (99,6)	722 (99,4)
PgR+	353 (72,9)	167 (69,0)	520 (71,6)
ER+ et/ou PgR+	484 (100)	241 (99,6)	725 (99,9)
Nombre de localisations métastatiques, n (% patientes)			
0	2 (0,4)	0	2 (0,3)
1	151 (31,2)	73 (30,2)	224 (30,9)
2	156 (32,2)	76 (31,4)	232 (32,0)
3	114 (23,6)	48 (19,8)	162 (22,3)
4	38 (7,9)	34 (14,0)	72 (9,9)
≥ 5	32 (4,8)	10 (4,1)	33 (4,5)
Manquant	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Localisations métastatiques, n (% patientes)			
Os	367 (75,8)	180 (74,4)	547 (75,3)
<i>Sans autre localisation</i>	103 (21,3)	51 (21,1)	154 (21,2)
Viscères	293 (60,5)	146 (60,3)	439 (60,5)
<i>Poumon ou foie</i>	242 (50,0)	121 (50,0)	363 (50,0)
<i>Poumon</i>	146 (30,2)	72 (29,8)	218 (30,0)
<i>Foie</i>	134 (27,7)	63 (26,0)	197 (27,1)
<i>Système nerveux central</i>	6 (1,2)	2 (0,8)	8 (1,1)
<i>Autres</i>	102 (21,1)	51 (21,1)	153 (21,1)
Ganglion lymphatique	199 (41,1)	115 (47,5)	314 (43,3)
Tissus mous	23 (4,8)	14 (5,8)	37 (5,1)
Peau	20 (4,1)	8 (3,3)	28 (3,9)
Sein	4 (0,8)	1 (0,4)	5 (0,7)

Aucune	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Manquant	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Délai sans maladie, n (% patientes)			
De novo	97 (20,0)	42 (17,4)	139 (19,1)
Récidive	387 (80,0)	199 (82,2)	586 (80,7)
≤ 12 mois	22 (4,5)	9 (3,7)	31 (4,3)
> 12 mois	365 (75,4)	190 (78,5)	555 (76,4)
inconnu	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Précédents traitements en situation (néo)adjuvante, n (% patientes)			
Chimiothérapie (néo)adjuvante	274 (56,6)	131 (54,1)	405 (55,8)
Hormonothérapie (néo)adjuvante	289 (59,7)	142 (58,7)	431 (59,4)
<i>Anastrozole</i>	87 (18,0)	47 (19,4)	134 (18,5)
<i>Exémestane</i>	25 (5,2)	14 (5,8)	39 (5,4)
<i>Goséréline</i>	9 (1,9)	9 (3,7)	18 (2,5)
<i>Létrozole</i>	108 (22,3)	41 (16,9)	149 (20,5)
<i>Tamoxifène</i>	171 (35,3)	94 (38,8)	265 (36,5)
Statut vis-à-vis de l'hormonothérapie antérieure en situation (néo)adjuvante ou avancée			
Naïves d'hormonothérapie ¹⁹	138 (28,5)	74 (30,6)	212 (29,2)
1 ^{ère} ligne d'hormonothérapie	236 (48,8)	127 (52,5)	363 (50,0)
<i>Rechute précoce</i> ¹⁴	138 (28,5)	72 (29,8)	210 (28,9)
<i>Rechute tardive</i> ¹³	98 (20,2)	55 (22,7)	153 (21,1)
2 ^{ème} ligne d'hormonothérapie	110 (22,7)	40 (16,5)	150 (20,7)
Donnée manquante	0	1 (0,4)	1 (0,1)

En ce qui concerne les critères de stratification, 48,3% des patientes randomisées présentaient des métastases hépatiques et/ou pulmonaires et 51,2% avaient reçu un traitement par hormonothérapie pour le stade avancé (cf. tableau 3).

► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur, population ITT

A la date du gel de base du 3 novembre 2017, correspondant à l'analyse principale de l'étude, le suivi médian des patientes était de 20,4 mois. L'étude est toujours en cours.

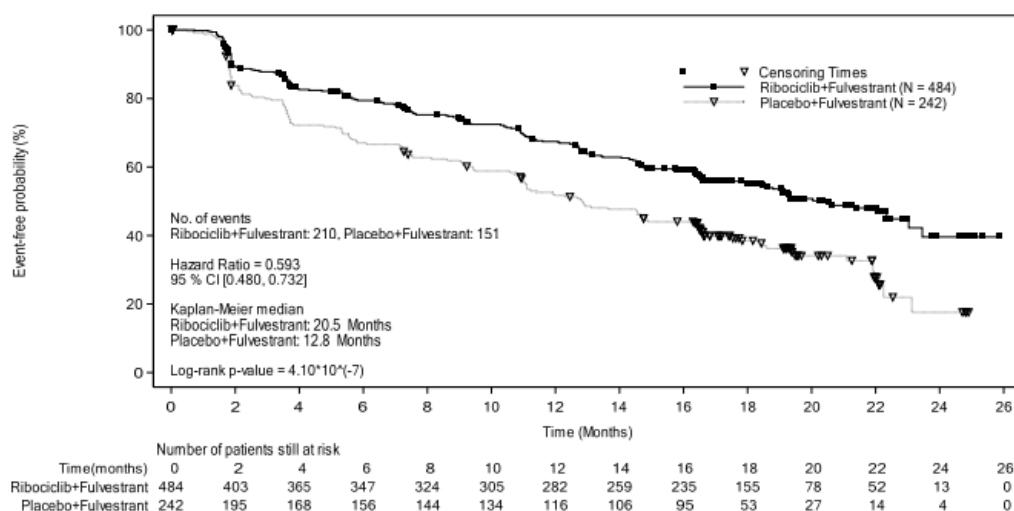
A cette date, selon une évaluation par les investigateurs, la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois (IC_{95%} [18,5 ; 23,5]) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois (IC_{95%} [10,39 ; 16,3]) dans le groupe fulvestrant + placebo, soit un gain absolu de 7,7 mois, (HR=0,59 IC_{95%} [0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10⁻⁷, cf. Tableau 4 et figure 1).

Tableau 4 : Résultats sur la survie sans progression (analyse principale) dans l'étude

Survie sans progression	Lecture par les investigateurs (critère principal)		Lecture centralisée (analyse de sensibilité)	
	Fulvestrant + Ribociclib N=484	Fulvestrant + Placebo N=242	Fulvestrant + Ribociclib N=484	Fulvestrant + Placebo N=242
Analyse principale avec un suivi médian de 20,4 mois (3 novembre 2017)				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	274 (56,6)	91 (37,6)	Non disponible*	
Nombre d'événements, n (%)	210 (43,4)	151 (62,4)		
<i>progression</i>	200 (41,3)	143 (59,1)		
<i>décès</i>	10 (2,1)	8 (3,3)		
HR IC _{95%} p	0,59 IC _{95%} [0,48 ; 0,73] 4,10.10 ⁻⁷			
PFS médiane (mois) IC _{95%}	20,5 [18,5 ; 23,5]	12,8 [10,9 ; 16,3]		
Taux de survie sans progression, % [IC _{95%}]				
à 6 mois	79,4 [75,4 ; 82,8]	67,0 [60,6 ; 72,7]		
à 12 mois	67,4 [62,8 ; 71,6]	51,7 [45,1 ; 57,9]		
à 18 mois	55,5 [50,6 ; 60,1]	38,4 [31,9 ; 44,9]		
à 24 mois	39,6 [30,4 ; 48,6]	17,6 [8,3 ; 29,7]		

* L'analyse centralisée n'a été réalisée que sur un échantillon de 40% des patientes (telle que prévue au protocole). Les résultats suggèrent un HR=0,49 IC_{95%} [0,345 ; 0,703].

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de survie sans progression évaluée par l'investigateur (analyse principale) dans l'étude MONALEESA-3



A titre exploratoire, des analyses de sensibilité et en sous-groupes ont été réalisées (sans gestion du risque alpha), notamment dans les sous-groupes suivants et suggèrent (cf. Annexe) :

- chez les patientes naïves de traitement par hormonothérapie pour le stade avancé (sous-groupes Ai et Aii, n =367) : la médiane de survie sans progression n'était pas encore atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant et était de 18,3 mois IC_{95%} [14,8 ; 23,1] dans le groupe fulvestrant + placebo ; HR=0,58 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,80] ;
- chez les patientes déjà traitées par une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie pour le stade avancé ou en rechute précoce [progression dans les 12 mois après la fin du traitement (néo)adjuvant] (sous-groupes Bi, Bii et Biii, n=345) : la médiane de survie sans progression

a été de 14,6 mois, (IC_{95%} [12,5 ; 18,5]) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 9,1 mois, (IC_{95%} [6,1 ; 11,1]) dans le groupe fulvestrant + placebo ; (HR=0,57 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,74]).

► 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.

A la date du gel de base du 3 novembre 2017, correspondant à la 1^{ère} analyse intermédiaire (lors de l'analyse finale du critère de survie sans progression), 120 décès ont été rapportés : 70 événements (14,5%) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 50 événements (20,7%) dans le groupe fulvestrant + placebo ; HR=0,670, IC₉₅ [0,47 ; 0,96], p=0,015. Cette différence n'a pas été significative au regard du seuil retenu de 0,00013 pour déclarer la supériorité à cette analyse intermédiaire (cf. Tableau 5).

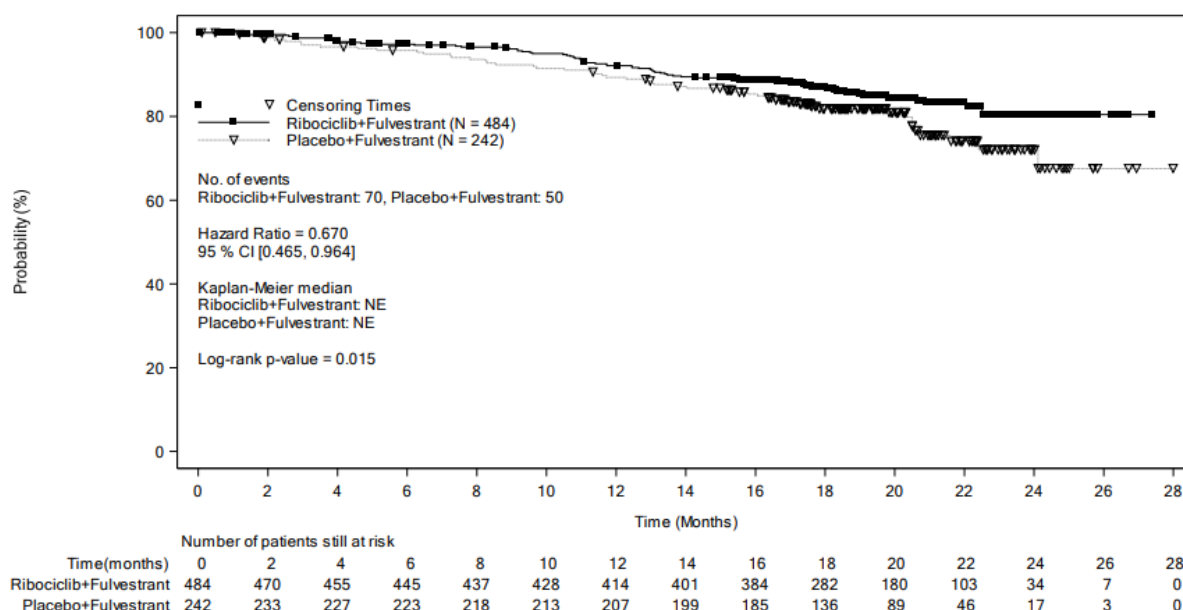
La prochaine analyse devrait être disponible Q1-2020 et l'analyse finale Q3-2022. Les données devront être soumises au CHMP.

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (1^{ère} analyse intermédiaire) dans l'étude MONALEESA-3

	1 ^{ère} analyse intermédiaire	
	Groupe fulvestrant + ribociclib N=484	Groupe fulvestrant + placebo N=242
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	414 (85,5)	192 (79,3)
Nombre de décès, n (%)	70 (14,5)	50 (20,7)
HR [IC _{95%}] p	0,670 [0,465 ; 0,964] 0,015*, NS	
OS médiane (mois) [IC ₉₅]	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]
Taux de survie globale, % [IC ₉₅] :		
A 12 mois	92,1 [89,2 ; 94,3]	89,3 [84,6 ; 92,7]
A 18 mois	86,9 [83,4 ; 89,8]	81,8 [76,1 ; 86,3]
A 24 mois	80,4 [75,0 ; 84,8]	72,1 [63,1 ; 79,2]

* supérieur au seuil de 0,00013 pour déclarer la supériorité

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale (analyse de suivi - population FAS) dans l'étude MONALEESA-3



► 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 donc rapportés uniquement à visée descriptive dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats sur les autres critères de jugement de l'étude MONALEESA-3

	Groupe fulvestrant + ribociclib N=484	Groupe fulvestrant + placebo N=242
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète	8 (1,7)	0
Réponse partielle	149 (30,8)	52 (21,5)
Maladie stable	161 (33,3)	83 (34,3)
Progression de la maladie	88 (18,2)	54 (22,3)
Pas de réponse complète ni de progression de la maladie	48 (9,9)	40 (16,5)
Inconnue*	30 (6,2)	13 (5,4)
% de réponse objective, n (%)	157 (32,4)	52 (21,5)
[IC_{95%}]	[28,3 ; 36,6]	[16,3 ; 26,7]
% de bénéfice clinique, n (%)	340 (70,2)	152 (62,8)
[IC_{95%}]	[66,2 ; 74,3]	[56,7 ; 68,9]

A la date d'extraction des données, le délai médian d'obtention de la réponse et la durée médiane de la réponse n'étaient pas encore atteints dans les deux groupes de traitement.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le délai jusqu'à détérioration définitive du score de performance ECOG ou du décès.

9.1.2 Chez les femmes non ménopausées

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée afin d'étayer l'association du ribociclib au fulvestrant spécifiquement chez les femmes non ménopausées. Cette indication a été validée par l'AMM par extrapolation² des données issues de l'étude MONALEESA-7 évaluant l'efficacité du ribociclib en association à un agoniste de la LH-RH et à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) ou au tamoxifène (cf. avis dédié).

09.2 Qualité de vie

Au cours de l'étude de phase III en double-aveugle, MONALEESA-3, l'évolution de la qualité de vie a été mesurée en tant que critère de jugement secondaire sur la base du :

- questionnaire QLQ-C30²⁰, spécifique aux patients atteints de cancer,
- module du questionnaire spécifique aux douleurs cancéreuses BPI-SF²¹.

²⁰ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;
- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;
- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

²¹ Le BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) est un questionnaire d'auto-évaluation des douleurs cancéreuses. Il est composé de 15 items et explore les principales dimensions de la douleur : l'intensité, le soulagement, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie de relation, la détresse psychologique.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats n'ont pas de valeur démonstrative dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole ; à cet égard, il est précisé dans l'EPAR² que les données de qualité de vie ne peuvent être considérées pour déterminer le rapport bénéfice/risque ;
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- des données ont été manquantes à l'inclusion et au cours de l'étude.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance de l'étude ne peut être exclu, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de KISQALI au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues de l'étude MONALEESA-3

Les données de tolérance issues de l'étude MONALEESA-3 portent sur 483 patients du groupe fulvestrant + ribociclib et 241 du groupe fulvestrant + placebo. La durée médiane de traitement a été de 12,7 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 11,1 mois dans le groupe fulvestrant + 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 03/11/2017, les événements suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fulvestrant + ribociclib que dans le groupe fulvestrant + placebo :

- événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 17,2% versus 6,2%, principalement en raison d'une toxicité hépatobiliaire (7,3%) et vomissements (1%)
- événements indésirables graves : 28,6% versus 16,6% ; le plus fréquent a été la pneumonie (1,9% versus 0%)
- événements indésirables de grades ≥ 3 : 78,3% versus 29,4% ; notamment : neutropénie (42,4% versus 0%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (14,5% versus 1,2%)
- événements indésirables nécessitant une interruption de dose (71,8% versus 22,0%) ou une réduction de dose (31,9% versus 2,9%) : principalement en raison d'une neutropénie
- événements indésirables nécessitant un traitement supplémentaire : 87% versus 78,4%.

Les événements indésirables rapportés chez plus de 20% des patientes et pour lesquels il y a un différentiel d'au moins 10% par rapport au groupe fulvestrant + placebo ont été : neutropénie (55,9% versus 0,8% dont 42,4% versus 0% de grades 3-4), nausée (45,3% versus 28,2%), vomissements (26,7% versus 12,9%) et constipation (24,8% versus 11,6%).

Treize patientes (2,7%) du groupe fulvestrant + ribociclib et huit (3,3%) du groupe fulvestrant + placebo sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt (voir Tableau 7 pour les causes de décès sous traitement). Un décès a été jugé relié au traitement par ribociclib (syndrome de détresse respiratoire aiguë).

Tableau 7 : Causes des décès sous traitement de l'étude MONALEESA-3

	Groupe fulvestrant + ribociclib N=483	Groupe fulvestrant + placebo N=241
Décès sous traitement, n (%)	13 (2,7)	8 (3,3)
Cause liée à l'indication de l'étude	7 (1,4)	7 (2,9)
Autres causes	6 (1,2)	1 (0,4)
<i>syndrome de détresse respiratoire aiguë</i>	1 (0,2)	0
<i>insuffisance cardiaque</i>	1 (0,2)	0
<i>pneumonie</i>	1 (0,2)	0
<i>embolie pulmonaire</i>	1 (0,2)	1 (0,4)
<i>choc hémorragique</i>	1 (0,2)	0
<i>arythmie ventriculaire</i>	1 (0,2)	0

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Toxicité hématologique

Les événements neutropéniques ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe fulvestrant + ribociclib (69,6% des patientes, dont 53,4% ont présenté un EI de grades 3-4) que dans le groupe fulvestrant + placebo (2,1% dont aucun de grade 3-4). Cinq patientes (n=5 ; 1,0%) du groupe fulvestrant + ribociclib ont eu une neutropénie fébrile.

Les événements anémiques, leucopéniques ou thrombocytopéniques ont également été rapportés plus fréquemment dans le groupe fulvestrant + ribociclib par rapport au groupe fulvestrant + placebo, avec globalement une proportion d'événements de grades 3-4 inférieure à 10%, à l'exception des événements leucopéniques. Dans le groupe fulvestrant + ribociclib, 2 patientes (0,4%) ont eu une pancytopenie au cours de l'étude. Une pancytopenie de grade 3 a été rapportée chez une patiente.

Allongement de l'intervalle QT

Les allongements de l'intervalle QTc ont été rapportés chez 7,7% (dont 2,5% de grades 3-4) des patientes du groupe fulvestrant + ribociclib et chez 2,1% (dont 1,2% de grades 3-4) du groupe fulvestrant + placebo. Dans 1,7% des cas, il s'agissait d'un QTcF > 500 ms post-valeur initiale et dans 6,5% d'une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale). Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointe rapportée.

Hépatotoxicité

Les événements d'hépatotoxicité ont été rapportés avec une fréquence supérieure dans le groupe fulvestrant + ribociclib (21,7% dont 12,8% de grades 3-4) par rapport au groupe fulvestrant + placebo (14,9% dont 5,4% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement une augmentation des ALAT (14,5% vs 4,6% des patientes) et une augmentation des ASAT (13,3% vs 4,6% des patientes). A noter que 6 cas (1,2%) répondant aux critères biochimiques de Hy's law²² (taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN ET taux de bilirubine > 2 x LSN et taux de phosphatase alcaline < 2 x LSN) ont été rapportés dans le groupe fulvestrant + ribociclib, dont 2 ont été confirmés comme cas de Hy's law et jugés reliés au traitement par l'investigateur. Aucun de ces événements n'a été fatal et les événements ont été résolus après l'arrêt du ribociclib.

Infections

Les infections ont été rapportées avec une fréquence supérieure dans le groupe fulvestrant + ribociclib (53,4% dont 6,0% de grades 3-4) par rapport au groupe fulvestrant + placebo (39,4% dont 2,5% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement des rhinopharyngites (10,8% vs 10,4%), des infections des voies urinaires (10,4% vs 10,0%) et des infections des voies respiratoires supérieures (9,1 vs 5,8%).

²² 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.

9.3.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT Toxicité sur la reproduction*
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

* risque ajouté lors des extensions d'indications

9.3.3 Autre information sur la tolérance

Une variation dans le cadre de l'AMM est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA afin de mettre à jour l'information produit sur l'utilisation de KISQALI chez les patientes insuffisantes rénales et/ou hépatiques.

09.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

09.5 Résumé & discussion

L'évaluation du ribociclib (KISQALI) en association au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- repose sur l'étude de phase III en double aveugle MONALEESA-3). Dans cette étude réalisée chez des femmes ménopausées, 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) associé au fulvestrant (2 injections I.M. de 250 mg aux jours 1 et 15 du 1^{er} cycle et au 1^{er} jour des cycles suivants) a été comparé au fulvestrant seul.

Les patientes étaient âgées en médiane de 63 ans et en bon état général (64,5% avec un score ECOG de 0). La quasi-totalité des patientes (98,8%) avait un cancer du sein au stade métastatique, nouvellement diagnostiqué pour 19,1% (139/726). Au total, 79,3% des patientes ont été incluses pour recevoir une hormonothérapie de première intention au stade avancé (29,2% étaient naïves d'hormonothérapie, 28,9% dans les suites d'une rechute précoce, 21,1% dans les suites d'une rechute tardive) et 20,7% pour recevoir une hormonothérapie de deuxième ligne au stade avancé.

Environ 20% des patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 60% des métastases viscérales. Les patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie, ainsi que les patientes ayant des métastases au niveau du système nerveux central n'étaient pas éligibles.

Il convient de souligner les éléments suivants concernant le choix du fulvestrant comme comparateur dans cette étude :

- en 1^{ère} ligne suite à une rechute tardive de l'hormonothérapie (néo)adjuvante, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés préférentiellement. C'est d'ailleurs dans ce cadre que l'étude MONALEESA-2 (déjà évaluée par la Commission) a été réalisée en première ligne au stade avancé dans l'objectif de comparer l'association ribociclib + létrozole au létrozole seul (environ un tiers au stade métastatique d'emblée et deux tiers suite à une rechute tardive) ;
- lors de la rédaction du protocole de l'étude MONALEESA-3, le fulvestrant ne disposait pas encore de l'extension d'indication en monothérapie chez les femmes ménopausées non

traitées précédemment par une hormonothérapie aux stades localisés ou avancés (AMM obtenue le 25/07/2017).

Comme mentionné dans l'avis de la Commission de la transparence relatif à FASLODEX³, l'AMM de 2004 du fulvestrant en monothérapie est restreinte aux cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène. En 2017, le laboratoire a réitéré sa demande d'élargir l'indication initiale de fulvestrant en monothérapie aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase, en sollicitant le remplacement du terme « anti-estrogène » par « traitement hormonal ». Cette demande d'AMM, déjà refusée par le CHMP en 2010²³, a été à nouveau refusée en 2017²⁴.

La supériorité de l'ajout du ribociclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 20,4 mois : la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant + placebo HR=0,59 IC_{95%} [0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10⁻⁷. A cette date, aucune différence en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 43 décès (14,5%) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 46 décès (20,7%) dans le groupe fulvestrant + placebo (différence non significative). Des analyses supplémentaires sur la survie globale sont prévues au protocole. Le rapport final de cette étude est prévu fin Q3 2022.

D'après les données de tolérance recueillies jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement et disponibles, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe létrozole + fulvestrant que dans le groupe létrozole seul, notamment :

- les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 17,2% versus 6,2%,
- les événements indésirables de grades ≥ 3 : 78,3% versus 29,4% ; principalement : neutropénie (42,4% versus 0%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (14,5% versus 1,2%),
- les événements indésirables nécessitant une interruption de dose (71,8% versus 22,0%) ou une réduction de dose (31,9% versus 2,9%).

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 dans le PGR du palbociclib (IBRANCE) seule la myélosuppression est identifiée comme risque important et les atteintes thromboemboliques veineuses pour l'abemaciclib (VERZENIOS).

La Commission constate que l'AMM a été validée par extrapolation chez des femmes non ménopausées. Par conséquent, l'intérêt et l'apport thérapeutique du ribociclib dans le cadre d'une association au fulvestrant 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 traité pour le stade avancé ou en deuxième ligne au stade avancé, l'ajout du ribociclib au fulvestrant s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport au fulvestrant seul (+ 7,7 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. De ce fait, il n'est pas attendu d'impact de l'ajout de KISQALI au fulvestrant sur la mortalité et sur la qualité de vie. Par ailleurs, faute de donnée chez des femmes non ménopausées dans le cadre de l'association au fulvestrant, l'impact sur la morbi-mortalité ne peut être évalué.

Par conséquent, KISQALI, en association au fulvestrant, n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

²³ EPAR FASLODEX en date du 25/10/2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf

²⁴ EPAR FASLODEX en date du 29/05/2017, pages 9 et 40/59

09.6 Programme d'études

Type d'étude	Comparaison	Population	Soumission du rapport
Au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-			
Etude CompLEEmment-1 : phase IIIb en ouvert	Ribociclib + létrozole	- femmes pré-ménopausées ou ménopausées - hommes	Q4 2019
Au stade précoce, RH+/HER2-			
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 NATALEE : 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 ou haut risque de récurrence	Q4 2024

L'étude EarLEE-2 dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade précoce à risque intermédiaire de récurrence, mentionnée dans l'avis KISQALI du 31/01/2018, a été arrêtée par le laboratoire²⁵.

010 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^{9,10,11}.

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 (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1^{ère} ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE, palbociclib, KISQALI, ribociclib ou VERZENIOS, abémaciclib) est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1^{ère} ligne au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus). Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

Chez les femmes non ménopausées, le tamoxifène est une option de 1^{ère} ligne, chez les femmes non prétraitées par un antiestrogène au stade avancé, selon les recommandations^{10,11}.

Jusqu'à l'obtention de l'extension d'indication de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, les traitements pouvant être proposés en cas de progression de la maladie chez les femmes ménopausées sont : le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib), le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'everolimus (AFINITOR), sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081234?term=earlee&rank=1>

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, la Commission a considéré que l'association d'un inhibiteur sélectif des CDK 4 et 6 (ribociclib, palbociclib ou abémaciclib) à une hormonothérapie n'avait pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique²⁶.

Dans les recommandations ESMO 2018¹⁰ et NCCN 2019¹¹, l'association d'un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant (catégorie 1) figure parmi les options disponibles (dont les monothérapies par létrozole ou anastrozole). Il convient de souligner que les données disponibles à l'appui des indications AMM de chacun des inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 ne sont pas identiques (cf. Tableau 1 de l'avis). Le schéma de prise des inhibiteurs des CDK 4/6 est variable : le ribociclib et le palbociclib doivent être pris une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, tandis que l'abémaciclib doit être pris de manière continue.

Place de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique :

► Chez les femmes ménopausées

Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, **en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme**, chez les femmes ménopausées, KISQALI en association au fulvestrant, représente une option supplémentaire, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, selon les antécédents de traitement.

Il est à noter que l'ajout systématique d'un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 à une hormonothérapie, dès la première ligne d'hormonothérapie au stade avancé, est questionnable :

- compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables, notamment des événements indésirables de grades ≥ 3 (78,3% avec ribociclib + fulvestrant versus 29,4% avec le fulvestrant seul) et avec en particulier pour KISQALI une toxicité cardiaque et hépatique plus marquées,
- et dans la mesure où ces inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 disposent également d'une indication en deuxième ligne au stade avancé. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au fulvestrant est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) doit notamment 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 (ribociclib).

Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine (NFS) qui est nécessaire pour chacun des inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 (avant instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiquée).

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.

²⁶ Cf. avis de transparence du 03/05/2017 pour IBRANCE, du 31/01/2018 pour KISQALI et du 12/12/2018 pour VERZENIOS

► Chez les femmes non ménopausées

Faute de donnée évaluant spécifiquement l'association de KISQALI au fulvestrant chez les femmes non ménopausées, la Commission considère que l'association de KISQALI au fulvestrant n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les femmes non ménopausées.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Chez les femmes ménopausées

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade avancé (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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant est :

- important en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- non établi en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme faute de donnée comparative à la chimiothérapie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez les femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, il s'agit d'une option de traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie au stade avancé, selon les antécédents de traitement (cf. Chapitre 010 de l'avis).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique
- de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact sur la mortalité à ce jour et qualité de vie qui reste à évaluer),
- l'impact sur l'organisation des soins non étayé ;

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

En conséquence, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant :

- comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou
- chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

est :

- 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 pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

11.1.2 Chez les femmes non ménopausées

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade avancé (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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de donnée évaluant spécifiquement l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant chez les femmes non ménopausées.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- L'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les femmes non ménopausées.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique
- de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (absence de donnée disponible),
- l'impact sur l'organisation des soins non étayé ;

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

En conséquence, chez les femmes non ménopausées, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib), en association au fulvestrant, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :

- comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou
 - chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie
- est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Chez les femmes ménopausées

- **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 de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 7,7 mois (20,5 versus 12,8 mois) dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne),
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul,
- un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 78,3% versus 29,4% avec le fulvestrant seul, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée,

la Commission considère que l'ajout de KISQALI au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé HR+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez des femmes ménopausées.

- **En présence d'atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme :**

Sans objet

11.2.2 Chez les femmes non ménopausées

Sans objet

011.3 Population cible

La population cible de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est limitée aux 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, en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne au stade avancé faisant suite à une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie.

L'extension d'indication en association au fulvestrant couvre des situations déjà prises en compte dans l'estimation de la population cible de KISQALI (ribociclib) en association au létrozole. Pour rappel, dans l'avis de la commission de la Transparence en date du 31 janvier 2018, la population cible concernant l'indication initiale de KISQALI (ribociclib) avait été 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,

soit, entre 1 529 et 2 739 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- par an seraient éligibles à KISQALI (ribociclib) en association au létrozole.

Les nouvelles situations couvertes par l'extension d'indication en association au fulvestrant correspondent aux femmes ménopausées :

- en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (récidive durant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois après arrêt du traitement adjuvant)
- en 2^{ème} ligne au stade avancé faisant suite à une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie chez des patientes ayant eu soit une rechute tardive, soit un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé (conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot).

Conformément aux avis rendus pour les autres inhibiteurs de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib), cette population cible a été 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 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 459 d'après une projection⁸,
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-²⁷, soit entre 35 075 et 40 921 patientes en 2018,
- 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%), soit entre 28 060 et 32 737 patientes en 2018⁸.

1) Les patientes ménopausées en rechute précoce (récidive durant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois après arrêt du traitement adjuvant)

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes ménopausées qui récidivent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (cf. plus haut), on estime entre 1 589 et 1 957 le nombre de patientes en récidive en 2017 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 5 ans (diagnostic entre 2013 et 2017), en utilisant l'estimation de 2013 et les données de projection de 2015 et 2017 de l'incidence des cancers du sein^{8,28,29,30}.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%³¹, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 953

²⁷ Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

²⁸ InCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013

²⁹ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017.

³⁰ Leone N, Voirin N, Roche L. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2015

³¹ Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

et 1 175 patientes récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association KISQALI/fulvestrant.

- 2) Les patientes ménopausées en 2^{ème} ligne au stade avancé faisant suite à une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie chez des patientes ayant eu soit une rechute tardive, soit un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé :

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population de femmes qui progresseront sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique par un IANS et éligibles à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne.

Conclusion

L'extension d'indication de KISQALI en association au fulvestrant élargit la population cible de KISQALI (ribociclib) à 953 à 1 175 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1^{ère} ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Au total, par an, entre 2 600 et 4 100 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à KISQALI en association au létrozole ou au fulvestrant.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KISQALI (ribociclib), en association au fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie, 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-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, 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.

► Chez les femmes ménopausées avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et chez les femmes non ménopausées

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISQALI, en association au fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, et aux posologies de l'AMM.

Analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression

