

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Avis

4 septembre 2019

*Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 4 septembre 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 550 093 5 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	L01XE42 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées <sup>1</sup>	<p>« KISQALI est indiqué chez <u>les femmes [ménopausées ou non]</u> 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 <u>en association avec un inhibiteur de l'aromatase [...] comme traitement initial à base d'hormonothérapie<sup>2</sup></u>, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.</p> <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (lutéinising releasing hormone, LHRH). »</p>

**Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint**<sup>1</sup> Nouveau libellé tel que défini dans le rectificatif d'AMM du 17/12/2018<sup>2</sup> Indication déjà évaluée mais uniquement chez la femme ménopausée conformément au libellé d'AMM antérieur

SMR	<p>Chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>important</u> en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</li> <li>- <u>insuffisant</u> en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane, ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul>
ASMR	<p>► Chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 10,8 mois (23,8 versus 13,0 mois) en première ligne métastatique dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes non ménopausées (avec environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute d'un traitement au stade localisé dont la moitié en rechute précoce d'une hormonothérapie par tamoxifène)</li> <li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'hormonothérapie seule à l'analyse intermédiaire,</li> <li>- l'impossibilité d'estimer la quantité d'effet de manière robuste à partir des résultats obtenus dans chaque sous-groupe selon l'hormonothérapie associée (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou tamoxifène),</li> <li>- un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 76,7% versus 29,7% avec l'hormonothérapie seule ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée,</li> </ul> <p>la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole 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 non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comportant les médicaments cités dans le tableau du chapitre 06 Compareurs cliniquement pertinents.</p> <p>► En association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane Sans objet.</p> <p>► Quelle que soit l'association (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien ou non stéroïdien), en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme Sans objet.</p>
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité KISQALI.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les femmes non ménopausées, ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

	<p>KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH est une option de traitement en 1ère ligne au stade avancé comme traitement initial à base d'hormonothérapie.</p> <p>La Commission souligne cependant que les inhibiteurs de l'aromatase, y compris en association à un agoniste LH-RH, ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées et que le présent avis de la Commission ne porte pas sur leur utilisation chez les femmes non ménopausées.</p> <p>Le choix de prescrire KISQALI doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant les précautions d'emploi suivantes (cf. RCP de KISQALI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- 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) ;</li> <li>- réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI (ribociclib).</li> </ul> <p>Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine (NFS) qui est nécessaire 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.</p> <p>KISQALI (ribociclib) en association à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- en première ligne au stade avancé chez la femme non ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié cette association.</p> <p>En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de KISQALI à une hormonothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite réévaluer KISQALI sur la base des résultats de survie globale de l'étude MONALEESA-7 dès que le rapport d'étude clinique actualisé sera disponible.</p>

## 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 <u>femmes ménopausées</u> ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, puis modification du libellé d'indication le 17/12/2018 avec élargissement des indications au traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique : <ul style="list-style-type: none"><li>- en association au fulvestrant : indication faisant l'objet d'un avis séparé ;</li><li>- en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées (en pré ou péri-ménopause) : indication faisant l'objet du présent avis.</li></ul>	
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 « chez les femmes [ménopausées ou non] dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RH+) et HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie (indication faisant l'objet du présent avis) ». Ce nouveau libellé d'indication, en association à un inhibiteur de l'aromatase, n'est donc plus restreint aux seules femmes ménopausées.

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 [1ère ligne] 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 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 extrapolations<sup>3</sup>).

Ainsi, l'élargissement des indications portent sur KISQALI + inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :

- comme traitement initial à base d'hormonothérapie [1ère ligne au stade avancé] pour la femme non ménopausée (l'indication étant déjà admise au remboursement pour la femme ménopausée). Cette situation recouvre :
  - o femmes en rechute tardive (c'est-à-dire survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) ou femmes en rechute précoce (c'est-à-dire survenant pendant ou dans les 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) et non traitées par hormonothérapie pour le cancer du sein au stade avancé
  - o femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé

Dans le cadre de cette extension d'indication chez la femme non ménopausée, le laboratoire sollicite le remboursement de KISQALI dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir : en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

A noter que KISQALI a également obtenu une extension d'indication en association au fulvestrant (indication faisant l'objet d'un avis séparé<sup>4</sup>).

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, 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 de 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, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la

<sup>3</sup> EPAR KISQALI du 15/11/18, page 101/136

<sup>4</sup> HAS. Commission de la Transparence. Avis du 10/07/2019 de KISQALI. Extension d'indication en association au fulvestrant.

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)<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> 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 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante	En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : - en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante	En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante	En 1 <sup>ère</sup> ligne ou plus : - en 1 <sup>ère</sup> ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou - en 2 <sup>ème</sup> ligne (chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé)		
	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées
<b>IBRANCE<sup>6</sup></b> <i>palbociclib</i>	<b>SMR important</b> en association au létrozole <b>ASMR IV</b> par rapport au létrozole	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)		Pas d'AMM		<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant
<b>KISQALI<sup>7</sup></b> <i>ribociclib</i>	<b>SMR important</b> en association au létrozole <b>ASMR V</b> dans la stratégie	<b>SMR important</b> <i>en association au létrozole ou à l'anastrozole</i> <b>ASMR V</b> dans la stratégie  <i>Conclusions issues du présent avis (cf. pages 32-33)</i>	<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)	<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)
			<i>Conclusions issues de l'avis séparé en date du 10/07/19</i>			
<b>VERZENIOS<sup>8</sup></b> <i>abémaciclib</i>	<b>SMR important</b> en association au létrozole ou à l'anastrozole <b>ASMR V</b> dans la stratégie	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)		SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)		<b>SMR important</b>

\* 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)

<sup>6</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

<sup>7</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 31 janvier 2018

<sup>8</sup> 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 2,5 mg de létrozole ou un autre inhibiteur de l'aromatase [...].**

**Lorsque Kisqali est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase, l'inhibiteur de l'aromatase doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au RCP de l'inhibiteur de l'aromatase.**

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<sup>9,10</sup>.

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 (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>11</sup>. 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)<sup>11,12,13</sup>.

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<sup>12, 13</sup>.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie et varie selon que la femme soit ménopausée ou non :

- chez les femmes non ménopausées : le tamoxifène est une option de 1<sup>ère</sup> ligne, chez les femmes non prétraitées par un antiestrogène au stade avancé, selon les recommandations<sup>12,13</sup>. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé<sup>12,13</sup>, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrazole ou l'anastrozole), l'exémestane et le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO<sup>14</sup>), mais ceux-ci ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées, y compris en association à un agoniste LH-RH pour les inhibiteurs de l'aromatase,

---

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 1.2019. Mars 2019

<sup>14</sup> Recommandation de niveau de preuve le plus faible selon la grille ESMO adaptée de l'Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System

Faute de données suffisantes, il est rappelé que l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 palbociclib (IBRANCE) et abémaciclib (VERZENIOS) n'est à ce jour 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) et ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'un remboursement par la solidarité nationale<sup>15</sup>.

Malgré les traitements d'hormonothérapie disponibles et recommandés, le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique reste une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3%<sup>9</sup>. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein RH+/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.

---

<sup>15</sup> Cf. avis de transparence du 03/05/2017 et du 20/03/2019 pour IBRANCE et du 12/12/2018 pour VERZENIOS

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées 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 [1ère ligne au stade avancé].

Dans ces situations cliniques, la prise en charge des patientes dépend de l'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ou non.

En l'absence d'atteinte viscérale de ce type, la prise en charge repose sur l'hormonothérapie qui dépend de la ligne de traitement. Il est rappelé que KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée est le premier de la classe à avoir réalisée une étude dans cette population. L'AMM de KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie [1ère ligne au stade avancé] recouvre plusieurs situations cliniques :

- femmes en rechute tardive (c'est-à-dire survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) ou femmes en rechute précoce (c'est-à-dire survenant pendant ou dans les 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) et non traitées par hormonothérapie pour le cancer du sein au stade avancé
- femmes diagnostiquées 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

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans le tableau ci-dessous. Les indications n'étant pas strictement superposables, les comparateurs varient selon les situations cliniques et selon les antécédents de traitement.

Chez les femmes non ménopausées le tamoxifène est une option de 1<sup>ère</sup> ligne, chez les femmes non prétraitées par un antiestrogène au stade avancé, selon les recommandations<sup>12,13</sup>. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé<sup>12,13</sup>, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou l'anastrozole),

l'exemestane ou le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO<sup>16</sup>), mais ceux-ci ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées, y compris en association à un agoniste LH-RH pour les inhibiteurs de l'aromatase.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Anti-estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

\*\* Renouvellement d'inscription

Les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, palbociclib (IBRANCE) et abemaciclib (VERZENIOS), bien que disposant d'une AMM chez les femmes en pré/périménopause, ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où la Commission a considéré que le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées sont :**

- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : l'hormonothérapie par le tamoxifène ;
- en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : les chimiothérapies.

<sup>16</sup> Recommandation de niveau de preuve le plus faible selon la grille ESMO adaptée de l'Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System

## 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

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	31/01/2018 (Inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités)
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR</b> (libellé)	Chez <u>les femmes ménopausées</u> atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) est : <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>en association au letrozole</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>- important en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;</li><li>- insuffisant en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;</li></ul></li><li>- <u>en association à l'anastrozole ou à l'exemestane</u> : insuffisant.</li></ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	<u>En association au letrozole</u> en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"><li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au letrozole par rapport au letrozole seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois),</li><li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au letrozole seul,</li><li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul,</li><li>- une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée,</li></ul> la Commission considère que l'ajout KISQALI au letrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein RH+/HER2-

	<p>chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans le tableau du chapitre 06 Comparateurs cliniquement pertinents.</p> <p><u>En association au letrozole en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association à l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien) : sans objet</u></p>
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KISQALI (ribociclib) est une option de traitement en 1ère ligne métastatique du cancer du sein RH +et HER2-, dans deux situations (conformément aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude MONALEESA-2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou</li> <li>- en cas de rechute tardive.</li> </ul> <p>L'ajout systématique d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 au letrozole, dès la première ligne métastatique, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables, notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> (81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul). Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.</p> <p>Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au letrozole est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib) et KISQALI (ribociclib) doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant des précautions d'emploi (réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J 14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué, contrôle approprié des électrolytes sériques, et réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI).</p> <p>KISQALI (ribociclib) en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- en première ligne métastatique, chez la femme ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié ces associations.</p> <p>En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de KISQALI à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.</p>

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KISQALI dans une extension d'indication chez la femme non ménopausée (l'avis initial de la CT portant uniquement sur la femme ménopausée) ayant un cancer du sein RH+/HER2 au stade localement avancé ou métastatique repose sur une étude de phase III (MONALEESA-7) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance du ribociclib par rapport à celles d'un placebo, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un analogue de la LH-RH (goséréline). Cette étude a été réalisée chez 672 femmes non ménopausées, non prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé [1ère ligne au stade avancé] en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme. Elle est toujours en cours.

Il est souligné que l'association de ribociclib (KISQALI) au tamoxifène ne fait pas partie de l'AMM de KISQALI, seule l'association à un inhibiteur de l'aromatase est autorisée.

En effet, en raison d'une incidence plus élevée de prolongation de l'intervalle QTcF observée dans l'étude MONALEESA-7 chez les patientes recevant du tamoxifène par rapport aux patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase, à la fois dans le groupe ribociclib et dans le groupe placebo, le laboratoire indique qu'il n'a pas sollicité d'extension d'indication pour l'association du ribociclib au tamoxifène.

### 09.1 Efficacité

Référence	Etude MONALEESA-7 <sup>17</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02278120
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de ribociclib par rapport au placebo, en association à un analogue de la LH-RH (goséréline) et au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (létrozole ou anastrozole) chez des femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, non prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé.
Type de l'étude	<p><b>Étude de phase III, de supériorité</b>, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.</p> <p>Le double-aveugle concernait les patients, les investigateurs, le laboratoire pharmaceutique ainsi que toute personne impliquée dans l'étude, jusqu'à l'analyse principale portant sur la survie sans progression. Le double-aveugle était maintenu pour les investigateurs et les patients jusqu'à l'analyse finale portant sur la survie globale.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (oui ou non)</li> <li>- un antécédent de traitement par chimiothérapie (oui ou non)</li> <li>- l'association des traitements hormonaux (tamoxifène et goséréline ou IANS et goséréline)</li> </ul>
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1<sup>ère</sup> patiente inclus) : 20 novembre 2014.</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 août 2017.</p> <p>Etude conduite dans 188 centres dans 30 pays (dont 8 centres en France ayant</p>

<sup>17</sup> Tripathy D, Im S, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-15

	inclus 18 patientes).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes adultes âgées d'au moins 18 ans et de moins de 60 ans ;</li> <li>- présentant un test de grossesse négatif ou ayant subi une hystérectomie ;</li> <li>- <u>pré- ou péri-ménopausées</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patientes pré-ménopausées étaient définies comme celles : <ul style="list-style-type: none"> <li>o ayant eu leur dernier cycle menstruel au cours des 12 derniers mois,</li> <li>o présentant des taux d'oestradiol et de FSH dans les limites de la normale pour des femmes pré-ménopausées en cas de traitement par tamoxifène ou toremifène au cours des 14 derniers jours,</li> <li>o présentant des taux d'oestradiol et/ou de FSH dans les limites de la normale pour des femmes pré-ménopausées en cas de traitement induisant une aménorrhée,</li> </ul> </li> <li>- les patientes péri-ménopausées étaient définies comme celles n'étant ni pré-ménopausées ni ménopausées ;</li> </ul> </li> <li>- <u>avec un cancer du sein à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) non éligible à un traitement curatif (chirurgie et/ou radiothérapie) ;</u></li> <li>- <u>ayant reçu un traitement en situation (néo)adjuvante dans le cadre de la prise en charge de leur cancer du sein étaient éligibles :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o si la patiente n'avait reçu aucun traitement par hormonothérapie ou si une période <math>\geq 12</math> mois s'était écoulée depuis la dernière dose du traitement adjuvant, alors la patiente était éligible à recevoir de la goséréline en association à du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase,</li> <li>o si le dernier traitement (néo)adjuvant reçu par la patiente était un traitement à base de tamoxifène ou de fulvestrant et que la dernière dose du traitement ait été administrée dans les 12 mois avant la randomisation, alors la patiente était éligible à recevoir un inhibiteur de l'aromatase en association avec la goséréline,</li> <li>o si le dernier traitement (néo)adjuvant reçu par la patiente était un traitement à base de létrozole, d'anastrozole ou d'exemestane et que la dernière dose du traitement ait été administrée dans les 12 mois avant la randomisation, alors la patiente était éligible à recevoir du tamoxifène en association avec la goséréline ;</li> </ul> </li> <li>- ayant reçu du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) sur une période <math>\leq 14</math> jours en association ou non avec la goséréline ou de la goséréline seule sur une période <math>\leq 28</math> jours. Ces patientes devaient poursuivre leur traitement hormonal en association avec la goséréline au cours de l'étude ;</li> <li>- ayant reçu jusqu'à 1 ligne de chimiothérapie pour leur cancer du sein au stade avancé, qui devait être arrêtée au moins 28 jours avant la randomisation ;</li> <li>- avec une confirmation histologique et/ou cytologique de l'expression positive des récepteurs à l'œstrogène (ER+) et/ou à la progestérone (PgR+) ;</li> <li>- avec un diagnostic de cancer du sein à un stade avancé présentant des récepteurs HER2 négatifs déterminé par un score de 0, 1+ ou 2+ obtenu par hybridation <i>in-situ</i> ou par immunohistochimie (pour un score de 2+ obtenu par immunohistochimie, nécessité de recourir à la technique d'hybridation fluorescente <i>in-situ</i> (FISH) ou d'hybridation chromogénique <i>in-situ</i> (CISH) ou d'hybridation <i>in-situ</i> argentique (SISH) pour confirmation) ;</li> <li>- avec une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. ou la présence d'une lésion lytique osseuse prédominante (les patientes avec une seule lésion lytique osseuse prédominante précédemment traitées par radiothérapie pouvaient être incluses en cas de progression documentée après l'irradiation) ;</li> <li>- avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 ;</li> <li>- avec une fonction médullaire et un bilan biologique normaux (seuils définis dans le protocole de l'étude).</li> </ul>

<p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p>	<p>Patientes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant reçu précédemment un inhibiteur de CDK4/6 ;</li> <li>- avec une hypersensibilité connue à un des excipients du ribociclib, de la goséréline ou du traitement hormonal administré (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase) ;</li> <li>- ménopausées (i.e. patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale ou avec un âge <math>\geq 60</math> ans ou avec un âge <math>&lt; 60</math> 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 ;</li> <li>- avec une tumeur de type inflammatoire ;</li> <li>- ayant reçu une hormonothérapie pour leur cancer du sein, à l'exception de celles ayant reçu du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) sur une période <math>\leq 14</math> jours en association ou non avec la goséréline ou de la goséréline seule sur une période <math>\leq 28</math> jours ;</li> <li>- dont les événements indésirables de précédents traitements antinéoplasiques ne seraient pas encore résolus (grade <math>\leq 1</math> selon la classification CTCAE version 4.03), à l'exception de l'alopécie et des autres toxicités jugé non à risque pour la tolérance par l'investigateur ;</li> <li>- avec un autre type de tumeur ou un antécédent de tumeur dans les 3 ans précédant la randomisation, à l'exception du carcinome baso-cellulaire ou spinocellulaire cutané ou du carcinome cutané de type non mélanome traités de manière adéquate ainsi que les tumeurs du col de l'utérus réséquées ;</li> <li>- ayant des métastases au niveau du système nerveux central ;</li> <li>- ayant une altération du tractus digestif, pouvant altérer l'absorption du traitement ;</li> <li>- infectées par le VIH (test confirmatoire non obligatoire) ;</li> <li>- avec une autre pathologie sévère ou non contrôlée contre-indiquant la participation à l'étude clinique ;</li> <li>- avec une pathologie cardiaque évolutive et/ou un trouble de la repolarisation cardiaque (définis dans le protocole page 93) ;</li> <li>- recevant les médicaments suivants et dont l'arrêt ne pouvait être effectué 7 jours avant le début de l'administration du traitement à l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>o inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A4/5,</li> <li>o médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou d'induire des torsades de pointe,</li> <li>o médicaments à marge thérapeutique étroite, majoritairement métabolisés par CYP3A4/5,</li> <li>o inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP2D6 pour les patientes recevant du tamoxifène,</li> <li>o phytothérapie et compléments alimentaires (à l'exception des vitamines) ;</li> </ul> </li> <li>- ayant reçu une chirurgie dans les 14 jours précédents la mise sous traitement et dont les événements indésirables ne seraient pas encore résolus ;</li> <li>- recevant un anticoagulant à base de warfarine ou autre coumadine dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif ;</li> <li>- recevant ou ayant reçu un traitement par corticostéroïde systémique plus de 2 semaines avant l'administration du traitement à l'étude, ou dont les événements indésirables ne seraient pas encore résolus ;</li> <li>- ayant reçu un autre traitement antinéoplasique (à l'exception de celles ayant reçu du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase [létrozole ou anastrozole] sur une période <math>\leq 14</math> jours en association ou non avec la goséréline ou de la goséréline seule sur une période <math>\leq 28</math> jours) ;</li> <li>- 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 <math>\geq 1</math> ne seraient pas</li> </ul>
--	--

	<p>encore résolus (à l'exception de l'alopécie) et/ou ayant reçu une irradiation <math>\geq 25\%</math> de leur moelle osseuse ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enceintes ou allaitantes ;</li> <li>- patientes en âge de procréer incluant toutes les femmes physiologiquement apte à tomber enceinte, à moins qu'elles n'utilisent une méthode efficace de contraception au cours de l'étude et ce jusqu'à 21 jours après la dernière prise du traitement ;</li> <li>- avec une atteinte viscérale symptomatique ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	Non renseigné dans le rapport d'étude.
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude est composée de 5 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase de screening (jusqu'à 28 jours) au cours de laquelle les critères d'inclusion et de non inclusion sont validés.</li> <li>- Phase de traitement au cours de laquelle les patientes reçoivent le traitement à l'étude jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou la perte de vue de la patiente.</li> <li>- Phase de suivi de la tolérance au cours de laquelle toutes les patientes sont suivies durant les 30 jours suivants la dernière administration du traitement à l'étude afin d'évaluer la tolérance de celui-ci, excepté en cas de décès, de perte de vue ou de retrait de consentement ;</li> <li>- Phase de suivi post-traitement au cours de laquelle les patientes ayant arrêté le traitement pour une autre raison que la progression de la maladie sont suivies afin d'évaluer l'efficacité toutes les 8 semaines pendant les 18 premiers 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) ;</li> <li>- Phase de suivi long-terme 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 (SSP2) et la survie globale jusqu'au décès, le retrait du consentement ou la date de perte de vue.</li> </ul> <pre> graph LR     A[Patientes non ménopausées avec cancer du sein avancé HR+/HER2- Patientes naïves de traitement par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé] --&gt; B[R a n d o m i s a t i o n]     B --&gt; C1[Ribociclib 600 mg (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + goseréline en implant SC (3,6 mg à J1) + tamoxifène (20 mg per os 1 fois par jour) OU un inhibiteur de l'aromatase per os (20 mg par jour de létrozole ou 1 mg par jour d'anastrozole) (N=335)]     B --&gt; C2[Placebo (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + goseréline en implant SC (3,6 mg à J1) + tamoxifène (20 mg per os 1 fois par jour) OU un inhibiteur de l'aromatase per os (20 mg par jour de létrozole ou 1 mg par jour d'anastrozole) (N=337)]     C1 --&gt; D1[Arrêt du traitement suite à une toxicité]     C1 --&gt; D2[Arrêt du traitement suite à une progression]     C2 --&gt; D1     C2 --&gt; D2     D1 --&gt; E[Evaluation continue de l'efficacité]     D2 --&gt; F[Survie]     E --&gt; F     F --&gt; G[Survie]   </pre>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir par cycle de 28 jours:</p> <p><u>Groupe ribociclib + IANS ou tamoxifène + goseréline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ribociclib par voie orale à la dose de 600 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21</li> </ul> <p><u>Groupe placebo + IANS ou tamoxifène + goseréline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo par voie orale une fois par jour, aux jours 1 à 21</li> </ul> <p><u>en association dans les deux groupes à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la <u>goseréline</u> (par implant sous-cutané à la dose de 3,6 mg aux jours 1 des cycles de 28 jours)</li> <li>- du <u>tamoxifène</u> (20 mg par voie orale une fois par jour) ou un <u>inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)</u> (<u>létrozole</u> par voie orale à la dose de 2,5 mg par jour ou <u>anastrozole</u> par voie orale à la dose de 1 mg par jour)</li> </ul>

	<p>Le choix du traitement par tamoxifène ou IANS était décidé par l'investigateur avant la randomisation, en se basant sur l'hormonothérapie antérieure reçue ou non par les patientes en situation (néo)adjuvante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• si la patiente n'a reçu aucun traitement par hormonothérapie ou si une période <math>\geq 12</math> mois s'est écoulée depuis la dernière dose de traitement adjuvant (rechute tardive), alors la patiente était éligible à recevoir du tamoxifène ou un IANS en association avec la goséréline,</li> <li>• si le dernier traitement (néo)adjuvant reçu par la patiente était un traitement à base de tamoxifène ou de fulvestrant et que la dernière dose du traitement ait été administrée dans les 12 mois avant la randomisation (rechute précoce), alors la patiente était éligible à recevoir un IANS en association avec la goséréline,</li> <li>• si le dernier traitement (néo)adjuvant reçu par la patiente était un traitement à base de létrozole, anastrozole ou exemestane et que la dernière dose du traitement ait été administrée dans les 12 mois avant la randomisation (rechute précoce), alors la patiente était éligible à recevoir du tamoxifène en association avec la goséréline.</li> </ul> <p>Une réduction de la dose de ribociclib ou de placebo (de 600 mg à 400 mg puis de 400 mg à 200 mg) était autorisée en cas d'événement indésirable sévère ou de toxicité inacceptable. Aucune réduction de la dose de l'IANS, du tamoxifène ou de la goséréline n'était autorisée.</p> <p><b>Le traitement était poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique était observé (y compris après progression radiologique)</b> selon le jugement de l'investigateur, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la nécessité de mise en œuvre d'un nouveau traitement systémique/local de la maladie.</p> <p>Le passage d'un groupe de traitement à l'autre (cross over) n'était pas autorisé, avec maintien du double-aveugle jusqu'à l'analyse finale de la survie globale. Les patientes recevant le tamoxifène n'étaient pas autorisées à recevoir un inhibiteur de l'aromatase, et inversement. De même, les patientes recevant le létrozole n'étaient pas autorisées à recevoir l'anastrozole, et inversement.</p> <p><u>Traitement concomitants autorisés</u> : bisphosphonates, dénsumab, corticostéroïdes et facteurs de croissance hématopoïétiques.</p> <p>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>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</b> et définie par le délai entre la randomisation et la progression (selon les critères RECIST 1.1) ou le décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse est en ITT.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé (1 seul)</u> :</p> <p><b>Survie globale (SG)</b> définie par comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires (7 au total)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de réponse objective (ORR) défini par la proportion de patientes obtenant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) au cours du traitement,</li> <li>- le taux de bénéfice clinique (CBR), défini par la proportion de patientes obtenant une CR, une PR ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines,</li> <li>- 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),</li> <li>- 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.</li> <li>- 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,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire spécifique au cancer QLQ-C30<sup>18</sup>, du questionnaire spécifique au cancer du sein QLQ-BR23<sup>19</sup> ainsi que du questionnaire générique EQ-5D-3L<sup>20</sup>,</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le protocole prévoyait l'inclusion de 660 patientes pour permettre de démontrer une réduction de 33% du risque de décès ou de progression (HR = 0,67) avec ribociclib par rapport au placebo, avec une puissance de 95% et un risque $\alpha$ égal à 0,025 (test unilatéral). Ce HR correspond à une médiane de SSP de 9,0 mois dans le groupe placebo (basé sur une méta-analyse de 4 études réalisées chez des femmes non ménopausées <sup>21</sup> ) et de 13,4 mois dans le groupe ribociclib.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Selon le plan d'analyse statistique, l'analyse principale était prévue après la survenue de 329 événements de décès ou progression. Aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole pour le critère de jugement principal de SSP (amendement au protocole du 24/02/2017). Des analyses de sensibilité de la SSP selon différentes méthodes de censure des données, ainsi que sur la base de données issues d'une lecture indépendante centralisée sur un échantillon de 40% des patientes.</p> <p>En cas de démonstration d'une différence significative sur le critère de jugement principal de SSP, la supériorité du ribociclib par rapport au placebo était testée sur la survie globale, seul critère secondaire hiérarchisé prévu au protocole.</p> <p>Un maximum de 4 analyses de la survie globale était prévu au protocole (3 analyses intermédiaires au maximum et une analyse finale), avec un contrôle du risque alpha par la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, aux temps suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à l'analyse finale de la SSP,</li> <li>- après observation de 123 décès,</li> <li>- après observation de 189 décès,</li> <li>- après observation de 252 décès (analyse finale pour la SG).</li> </ul> <p>Les autres critères de jugement secondaires étaient considérés comme exploratoires (non inclus dans la hiérarchie et absence de méthode de contrôle du risque alpha pour tenir compte des analyses multiples).</p> <p>Les hypothèses pour le critère de jugement principal ont été testées à l'aide d'un</p>

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Le questionnaire QLQ-BR23 est composé de 23 items permettant d'évaluer les symptômes des cancers du sein ainsi que les effets secondaires des traitements (chirurgie, chimiothérapie radiothérapie et hormonothérapie). Il explore 8 dimensions différentes : 4 dimensions fonctionnelles (image corporelle, activité sexuelle, plaisir sexuel et perspective future), 4 dimensions symptomatiques (effets secondaires des traitements, symptômes mammaires, symptômes brachiaux et la préoccupation engendrée par la perte de cheveux).

<sup>20</sup> Le questionnaire EQ-5D est un questionnaire générique de qualité de vie à 5 dimensions. Le questionnaire EQ-5D est un questionnaire générique à 5 dimensions évaluant l'état de santé des patients sur les critères de la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs/gêne et l'anxiété/dépression. L'évaluation de chaque dimension est réalisée à partir de 3 items. Pour être considérée comme cliniquement pertinente, une différence d'au moins 0,1 point doit être observée sur le score EQ-5D index.

<sup>21</sup> Klijn JG, Blamey RW, Boccardo FM et al. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. J Clin Oncol 2001; 19: 343-53.

	<p>test du log-rank stratifié unilatéral selon les critères de stratification à la randomisation (cf. plus haut).</p> <p>Les hazard ratios et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'un modèle de régression de Cox stratifié selon les critères de stratification à la randomisation.</p> <p>La survie globale a été analysée avec les mêmes tests statistiques que ceux employés pour la survie sans progression. Le taux de réponse objective et le taux de bénéfice clinique ont été analysés par un test unilatéral de Cochran Mantel Haenszel stratifié. Le délai d'obtention de la réponse et la durée de la réponse ont été analysés par la méthode de Kaplan-Meier. Le délai de détérioration définitif du score de performance ECOG a été évalué par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes a été réalisée par un test du log-rank stratifié unilatéral.</p> <p>Un total de 22 analyses en sous-groupes a été prévu au protocole sur la SSP, sans contrôle du risque alpha. Elles sont exploratoires et les résultats seront présentés à visée descriptive en annexe de ce document.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>L'analyse principale était prévue sur la population en ITT (ensemble des patientes randomisées).</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <p>24/02/2017 : suppression de l'analyse intermédiaire initialement prévue pour la survie sans progression.</p>
--	--

## **Résultats :**

### **Effectifs**

Au 20 août 2017 (gel de la base pour l'analyse principale), 672 patientes (dont 18 en France) ont été randomisées dans l'étude dont 335 patientes dans le groupe ribociclib et 337 patientes dans le groupe placebo.

A la date de l'analyse principale, 43,9% des patientes (295/672) recevaient encore le traitement, dont 51,9% des patientes dans le groupe ribociclib et 35,9% des patientes dans le groupe placebo. La progression de la maladie était la principale raison d'arrêt du traitement dans les deux groupes (pour 36,4% des patientes dans le groupe ribociclib et 51,6% des patientes dans le groupe placebo).

### **Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion dans l'étude MONALEESA-7**

Les patientes étaient âgées en médiane de 44 ans, majoritairement d'origine caucasienne (55,8%) et en bon état général (74,4% avec un score ECOG de 0). Les récepteurs hormonaux étaient exprimés dans les tumeurs de toutes les patientes. La quasi-totalité des patientes (99,7%) avait un cancer du sein de stade IV (c'est-à-dire stade métastatique) :

- 40,2% (270/672) étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et
- 59,8% (402/672) avaient une maladie préexistante (cancer du sein antérieurement diagnostiqué au stade localisé). Parmi ces patientes, 366/402 (91%) étaient en rechute tardive, c'est-à-dire que l'intervalle sans maladie a été supérieur à 12 mois (soit 54,5% de la population totale de l'étude). Un délai inférieur ou égal à 12 mois n'a concerné que 36 patientes parmi les 402 ayant une maladie préexistante (36/402 ou 9,0%).

Dans le cadre de traitements reçus antérieurement au stade localisé (avant la progression au stade métastatique), environ 40% (268/672) des patientes avaient reçu une hormonothérapie (en majorité le tamoxifène chez 39% (263/672) des patientes) et la majorité (205/268 patientes soit 76,5%) avait progressé au cours du traitement ou dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement (rechute précoce d'une hormonothérapie en situation (néo)adjuvante).

Les critères d'inclusion spécifiaient que les patientes ne devaient pas avoir reçu d'hormonothérapie pour leur cancer du sein au stade avancé. Les patientes pouvaient avoir reçu jusqu'à une ligne de chimiothérapie au stade avancé, ce qui a concerné 94/672 patientes (14,0%).

Les patientes présentaient des métastases osseuses dans 74,1% des cas (dont 23,7% de métastases osseuses isolées), cf. tableau 3. Près de 57% des patientes incluses avaient des métastases viscérales (32,7% hépatiques et 28,9% pulmonaires). Parmi les critères de non inclusion de l'étude figuraient la présence d'atteinte viscérale symptomatique ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie. Les patientes ayant des métastases au niveau du système nerveux central ne pouvaient pas être incluses.

**Tableau 2. Caractéristiques des patientes et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MONALEESA-7**

	<b>Groupe ribociclib (N = 335)</b>	<b>Groupe placebo (N = 337)</b>	<b>Total (N = 672)</b>
<b>Age, ans</b>			
Médiane (min-max)	43 (25-58)	45 (29-58)	44 (25-58)
Par classe d'âge, n (%)			
< 40 ans	98 (29,3)	88 (26,1)	186 (27,7)
≥ 40 ans	237 (70,7)	249 (73,9)	486 (72,3)
<b>Type, n (%)</b>			
Caucasien	187 (55,8)	201 (59,6)	388 (57,7)
Asiatique	99 (29,6)	99 (29,4)	198 (29,5)
Africain / Afro-américain	10 (3,0)	9 (2,7)	19 (2,8)
Natif américain	3 (0,9)	3 (0,9)	6 (0,9)
Autre	16 (4,8)	7 (2,1)	23 (3,4)
Non renseigné	20 (6,0)	18 (5,3)	38 (5,7)
<b>Score de performance ECOG, n (%)</b>			
0	245 (73,1)	255 (75,7)	500 (74,4)
1	87 (26,0)	78 (23,1)	165 (24,6)
2	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Manquant	3 (0,9)	3 (0,9)	6 (0,9)
<b>Stade de la maladie au diagnostic, n (%)</b>			
0	4 (1,2)	3 (0,9)	7 (1,0)
I	24 (7,2)	30 (8,9)	54 (8,0)
II	91 (27,2)	89 (26,4)	180 (26,8)
III	69 (20,6)	66 (19,6)	135 (20,1)
IV	140 (41,8)	135 (40,1)	275 (40,9)
Manquant	7 (2,1)	14 (4,2)	21 (3,1)
<b>Statut de la maladie à l'inclusion dans l'étude, n (%)</b>			
Localement avancé	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Métastatique	334 (99,7)	336 (99,7)	670 (99,7)
<b>Récepteurs hormonaux, n (%)</b>			
ER+	331 (98,8)	335 (99,4)	666 (99,1)
PgR+	290 (86,6)	288 (85,5)	578 (86,0)
ER+ et/ou PgR+	335 (100,0)	337 (100,0)	672 (100,0)
<b>Délai sans maladie, n (%)</b>			
De novo	136 (40,6)	134 (39,8)	270 (40,2)
Récidive	199 (59,4)	203 (60,2)	402 (59,8)
≤ 12 mois	23 (6,9)	13 (3,9)	36 (5,4)
> 12 mois	176 (52,5)	190 (56,4)	366 (54,5)
<b>Nombre de localisations métastatiques, n (%)</b>			
0	1 (0,3)	0	1 (0,1)
1	112 (33,4)	117 (34,7)	229 (34,1)
2	106 (31,6)	99 (29,4)	205 (30,5)
3	61 (18,2)	75 (22,3)	136 (20,2)
4	41 (12,2)	32 (9,5)	73 (10,9)
≥ 5	14 (4,2)	14 (4,2)	28 (4,2)
<b>Localisations métastatiques, n (%)</b>			

Os	251 (74,9)	247 (73,3)	498 (74,1)
<i>Sans autre localisation</i>	81 (24,2)	78 (23,1)	159 (23,7)
Viscères	193 (57,6)	188 (55,8)	381 (56,7)
<i>Poumon ou foie</i>	173 (51,6)	170 (50,4)	343 (51,0)
<i>Poumon</i>	106 (31,6)	88 (26,1)	194 (28,9)
<i>Foie</i>	105 (31,3)	115 (34,1)	220 (32,7)
<i>Autres</i>	53 (15,8)	42 (12,5)	95 (14,1)
Ganglion lymphatique	142 (42,4)	158 (46,9)	300 (44,6)
Tissus mous	25 (7,5)	21 (6,2)	46 (6,8)
Peau	8 (2,4)	8 (2,4)	16 (2,4)
Aucune	1 (0,3)	0	1 (0,1)
<b>Antécédent de traitement en situation (néo)adjuvante par hormonothérapie</b>			
Aucun antécédent de traitement	208 (62,1)	196 (58,2)	404 (60,1)
Antécédent de traitement	127 (37,9)	141 (41,8)	268 (39,9)
Progression de la maladie au cours du traitement ou dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement	100 (29,9)	105 (31,2)	205 (30,5)
Progression après les 12 mois suivant l'arrêt du traitement	25 (7,5)	35 (10,4)	60 (8,9)
Manquant	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
<b>Antécédent de traitement par chimiothérapie pour le stade avancé</b>			
Oui	47 (14,0)	47 (13,9)	94 (14,0)

En ce qui concerne les critères de stratification, 51,2% des patientes randomisées présentaient des métastases hépatiques et/ou pulmonaires, 17,9% avaient reçu une chimiothérapie pour le stade avancé et l'hormonothérapie utilisée en association à la goséréline était un inhibiteur de l'aromatase pour 73,4% des patientes.

#### **Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur, dans la population ITT**

Conformément au plan d'analyse statistique, l'analyse principale a été réalisée après la survenue de 318 événements de décès ou progression (97% des événements attendus pour l'analyse principale), en date du 20 août 2017.

Au 20 août 2017, après un suivi médian de 19,2 mois, la médiane de SSP a été de 23,8 mois (IC95% [19,2 ; non estimable]) dans le groupe ribociclib et de 13,0 mois (IC95% [11,0 ; 16,4]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 10,8 mois en faveur de ribociclib : HR=0,55 (IC95% [0,44;0,69],  $p=9,83.10^{-8}$ , inférieur au seuil de significativité de 0,025 prévu au protocole).

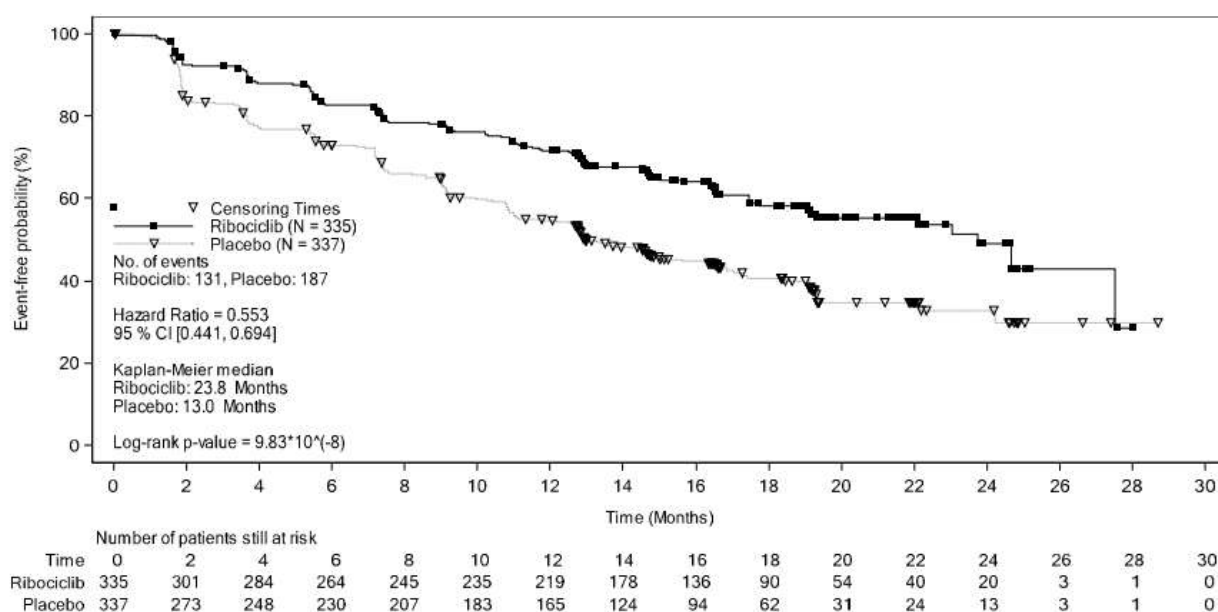
**Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal de survie sans progression dans l'étude MONALEESA-7**

Survie sans progression	Lecture par les investigateurs (critère principal)		Lecture centralisée (analyse de sensibilité)	
	Groupe Ribociclib N=335	Groupe Placebo N=337	Groupe Ribociclib N=335	Groupe Placebo N=337
Analyse principale avec un suivi médian de 19,2 mois (20 août 2017)				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	204 (60,9)	150 (44,5)	Non disponible*	
Nombre d'événements, n (%) <i>progression</i> <i>décès</i>	131 (39,1)	187 (55,5)		
	128 (38,2) 3 (0,9)	183 (54,3) 4 (1,2)		
HR IC <sub>95%</sub> p	0,553 [0,441 ; 0,694] 9,83.10-8 (< au seuil prédéfini)			

SSP médiane (mois) IC <sub>95%</sub>	23,8 [19,2 ; non estimable]	13,0 [11,0 ; 16,4]
Taux de survie sans progression, % [IC <sub>95%</sub> ]		
à 6 mois	82,8 [78,2 ; 86,5]	72,8 [67,7 ; 77,4]
à 12 mois	71,5 [66,2 ; 76,2]	54,5 [48,8 ; 59,8]
à 18 mois	58,2 [51,9 ; 64,0]	40,5 [34,5 ; 46,4]
à 24 mois	49,1 [40,1 ; 57,4]	32,6 [25,4 ; 39,9]

\* 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=0,427 IC95% [0,288 ; 0,633].

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de survie sans progression (analyse principale) dans l'étude MONALEESA-7**



Les analyses de sensibilité, selon différentes méthodes de censure des données, suggèrent des résultats cohérents avec l'analyse principale.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses (exploratoires) en fonction des sous-groupes planifiés (cf. annexe).

En particulier l'analyse en sous-groupe selon l'association des traitements hormonaux, critère de stratification à la randomisation (tamoxifène et goséréline ou IANS et goséréline) a montré les résultats suivants :

- Dans le sous-groupe des patientes traitées par IANS (73,4% des patientes de l'étude, soit 495 patientes), association prévue dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SSP a été de 27,5 mois dans le groupe ribociclib et de 18,3 mois dans le groupe placebo : HR = 0,569 (IC95% [0,436 ; 0,743]) ;
- Dans le sous-groupe des patientes traitées par tamoxifène (26,6% des patientes de l'étude, soit 177 patientes), association non prévue dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SSP a été de 22,1 mois dans le groupe ribociclib et de 11,0 mois dans le groupe placebo : HR = 0,585 (IC95% [0,387 ; 0,884]).

### Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale, dans la population ITT

Au 20 août 2017, après un suivi médian de 19,2 mois, un total de 89 décès a été rapporté, dont 43 (12,8% des patients) dans le groupe ribociclib et 46 (13,6% des patients) dans le groupe placebo, correspondant à un HR = 0,916 (IC95% 0,601 ; 1,396), NS, différence non statistiquement significative.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et a été de 29,4 mois (IC95% [28,2 ; non estimable]) dans le groupe placebo. Pour rappel, trois autres analyses de la survie globale sont prévues au protocole après observation de 123, 189 décès et 252 décès (analyse finale pour la SG). Une analyse intermédiaire de la survie globale, correspondant à celle après observation de 189 décès prévue au protocole, a été publiée en juin 2019 mais le laboratoire n'a pas à ce jour déposé le rapport d'étude actualisé correspondant à cette analyse et les résultats de cette analyse ne peuvent donc être pris en compte pour cette évaluation.

**Tableau 4. Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-7**

	Groupe ribociclib (N=335)	Groupe placebo (N=337)
<b>Nombre de patientes avec données censurées, n (%)</b>	292 (87,2)	291 (86,4)
<b>Nombre de décès, n (%)</b>	43 (12,8)	46 (13,6)
<b>HR [IC 95%] P</b>	<b>0,916 [0,601 ; 1,396] 0,341, NS</b>	
médiane de SG, (mois) [IC 95%]	NA [NA ; NA]	29,4 [28,2 ; NA]
<b>Taux de survie globale, % [IC 95%] :</b>		
A 12 mois	95,1 [92,1 ; 96,9]	93,9 [90,7 ; 96,0]
A 18 mois	88,2 [83,8 ; 91,5]	87,5 [82,9 ; 91,0]
A 24 mois	80,4 [73,2 ; 85,9]	80,3 [73,3 ; 85,7]

#### Autres critères de jugement secondaires exploratoires

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 5 ci-dessous.

- **Taux de réponse objective et taux de bénéfice clinique (au 20 août 2017): cf. tableau 5 ci-dessous.**

**Tableau 5. Taux de réponse objective et taux de bénéfice clinique dans l'étude MONALEESA-7**

	Groupe ribociclib (N=335)	Groupe placebo (N=337)
<b>Meilleure réponse, n (%)</b>		
Réponse complète	8 (2,4)	7 (2,1)
Réponse partielle	129 (38,5)	93 (27,6)
Maladie stable	106 (31,6)	120 (35,6)
Pas de réponse complète ni de progression de la maladie	60 (17,9)	53 (15,7)
Progression de la maladie	24 (7,2)	52 (15,4)
Inconnue*	8 (2,4)	12 (3,6)
<b>Taux de réponse objective, n (%) [IC 95%]</b>	<b>137 (40,9) [35,6 ; 46,2]</b>	<b>100 (29,7) [30,7 ; 42,0]</b>
<b>Taux de bénéfice clinique, n (%) [IC 95%]</b>	<b>265 (79,1) [74,8 ; 83,5]</b>	<b>235 (69,7) [64,8 ; 74,6]</b>

\* patientes sans évaluation après l'inclusion

#### - Délai d'obtention de la réponse et durée de réponse :

Au 20 août 2017, le délai médian d'obtention de la réponse n'était pas encore atteint dans les deux groupes de traitement. Parmi les patientes ayant une réponse complète ou partielle, la durée médiane de la réponse a été de 21,3 mois dans le groupe ribociclib et de 17,5 mois dans le groupe placebo.

## 09.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été évaluée dans l'étude MONALEESA-7 en tant que critère de jugement secondaire exploratoire sur la base de trois questionnaires : EORTC QLQ-C30<sup>18</sup>, QLQ-BR23<sup>19</sup> et EQ-5D<sup>20</sup>.

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'EPAR<sup>3</sup> 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 des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule.

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Données issues de l'étude clinique MONALEESA-7

Les données de tolérance issues de l'étude MONALEESA-7 portent sur 335 patientes du groupe ribociclib et 337 patientes du groupe placebo.

Au 20/08/2017, la durée médiane de traitement par ribociclib ou placebo a été de 15 mois dans le groupe ribociclib et 11,4 mois dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement par tamoxifène, létrozole ou anastrozole a été plus élevée dans le groupe ribociclib par rapport au groupe placebo :

- tamoxifène : 15,1 mois versus 10,7 mois ;
- létrozole : 15,2 mois versus 12,8 mois
- anastrozole : 14,0 mois versus 9,2 mois.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 329/335 patientes (98,2%) dans le groupe ribociclib et 317/337 patientes (94,1%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (> 20%) ont été notamment, dans le groupe ribociclib comparativement au groupe placebo : la neutropénie (54,3% versus 5,6%), les bouffées de chaleur (34,0% versus 33,5%), la diminution des neutrophiles (31,9% versus 1,5%), les nausées (31,6% versus 19,6%), l'arthralgie (29,9% versus 27,3%), la fatigue (23,6% versus 24,6%), les maux de tête (23,0% versus 24,3%) et les diarrhées (20,3% versus 18,7%).

Les arrêts définitifs de traitement pour EI ont été de 6,3% dans le groupe ribociclib et 3,6% dans le groupe placebo. La raison la plus fréquente d'arrêt du traitement a été l'augmentation des ALAT (2,4%) dans le groupe ribociclib. Une réduction de la dose en raison d'un EI a été nécessaire chez 242/335 patientes (31,3%) dans le groupe ribociclib versus 67/337 (3,9%) dans le groupe placebo, le plus fréquemment en raison d'une neutropénie (15,8%).

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 76,7% des patientes dans le groupe ribociclib et 29,7% des patientes dans le groupe placebo, dont des neutropénies de grade 3 et 4 rapportées chez 41,5% des patientes dans le groupe ribociclib versus 2,1% dans le groupe placebo.

L'incidence des EI graves a été supérieure dans le groupe ribociclib (17,9%) par rapport au groupe placebo (11,6%), dont des épanchements pleuraux observés chez 6 patientes du groupe ribociclib

versus 4 patientes du groupe placebo et des douleurs abdominales observées chez 5 patientes du groupe ribociclib versus aucune patiente du groupe placebo.

5 patientes du groupe ribociclib (1,5%) et 6 patientes du groupe placebo (1,8%) sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt, dont une patiente secondairement à une hémorragie intra-crânienne et une patiente secondairement à une infection post-mastectomie dans le groupe ribociclib. Les autres décès étaient liés au cancer.

### Événements indésirables d'intérêt particulier

#### Toxicité hématologique :

Les événements neutropéniques ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe ribociclib (75,8% des patientes, dont 60,6% ont eu un EI de grade 3-4) que dans le groupe placebo (7,7% des patientes, dont 3,6% ont eu un EI de grade 3-4). Sept patientes n=7, (2,1%) du groupe ribociclib ont eu une neutropénie fébrile (versus deux patientes dans le groupe placebo).

Les événements anémiques, leucopéniques ou thrombocytopéniques ont également été rapportés plus fréquemment dans le groupe ribociclib par rapport au groupe placebo, avec globalement une proportion d'événements de grades 3-4 inférieure à 10%, à l'exception des événements leucopéniques (malgré les co-traitements autorisés par GCSF). Dans le groupe ribociclib, 1 patiente a eu une pancytopenie au cours de l'étude (grade 4).

#### Hépatotoxicité :

Les événements d'hépatotoxicité ont été rapportés avec une fréquence supérieure dans le groupe ribociclib (22,4% dont 9,6% de grades 3-4) par rapport au groupe placebo (20,2% dont 6,2% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement une augmentation des ALAT (12,8% vs 7,4% des patientes) et une augmentation des ASAT (11,9% vs 8,9% des patientes). A noter que 1 cas (0,3%) répondant aux critères biochimiques de Hy's law<sup>22</sup> (taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN ET taux de bilirubine > 2 x LSN et taux de phosphatase alcaline < 2 x LSN) a été rapporté dans le groupe ribociclib, mais non confirmé comme cas de Hy's law. Aucun de ces événements n'a été fatal et les événements ont été résolus après l'arrêt du ribociclib.

#### Allongement de l'intervalle QT :

Les allongements de l'intervalle QTc ont été rapportés chez 11,3% (dont 1,2% de grades 3-4) des patientes du groupe ribociclib et chez 5,6% (dont 0,6% de grades 3-4) du groupe placebo. Il s'agissait principalement d'allongement de l'intervalle QT (1,5% avec un QTcF > 500 ms post-valeur initiale et 9,6% avec une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale dans le groupe ribociclib). Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointe rapportée. A noter que la fréquence des EI de type allongement de l'intervalle QT a été plus élevée chez les patientes ayant reçu ribociclib plus tamoxifène par rapport aux patientes ayant reçu ribociclib plus IANS sous-groupe (17,2% versus 8,9%).

#### Infections :

Les infections ont été rapportées avec une fréquence supérieure dans le groupe ribociclib (46,6% dont 3,9% de grades 3-4) par rapport au groupe placebo (36,8% dont 1,2% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement des infections des voies respiratoires supérieures (11,3 vs 8,9%) et des infections des voies urinaires (9% vs 8%).

---

<sup>22</sup> 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 Plan de Gestion des Risques européen (version 2.11 du PGR)

<b>Risques importants identifiés</b>	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT Toxicité sur la reproduction*
<b>Risques importants potentiels</b>	Toxicité rénale
<b>Manque d'information</b>	Tolérance chez les patients japonais Tolérance chez les hommes présentant un cancer du sein Utilisation à long-terme

\* risque ajouté

### 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'extension des indications de KISQALI (ribociclib) en association aux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- inclut une nouvelle AMM dans le traitement initial à base d'hormonothérapie [1ère ligne] pour la femme non ménopausée (l'indication étant déjà admise au remboursement pour la femme ménopausée).

Une étude clinique a été réalisée uniquement dans « le traitement initial à base d'hormonothérapie [1ère ligne au stade avancé] pour la femme non ménopausée ». Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS, létrozole ou anastrozole) + goséréline, chez des femmes non ménopausées relevant d'une 1ère ligne au stade avancé (c'est-à-dire métastatique d'emblée ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie (néo)adjuvante) et qui n'avaient pas d'atteintes viscérales menaçant le pronostic vital à court terme : l'étude MONALEESA-7.

Il est souligné que l'association de ribociclib (KISQALI) au tamoxifène ne fait pas partie de l'AMM de KISQALI, seule l'association à un inhibiteur de l'aromatase est autorisée. En effet, en raison d'une incidence plus élevée de prolongation de l'intervalle QT observée dans l'étude MONALEESA-7 chez les patientes recevant du tamoxifène par rapport aux patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase, à la fois dans le groupe ribociclib et dans le groupe placebo, le laboratoire indique qu'il n'a pas sollicité d'extension d'indication pour l'association du ribociclib au tamoxifène.

Les patientes étaient âgées en médiane de 44 ans et en bon état général (74,4% avec un score ECOG de 0). La quasi-totalité des patientes (99,7%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique) :

- 40,2% étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et
- 59,8% avaient une maladie préexistante (cancer du sein antérieurement diagnostiqué au stade localisé).

Dans le cadre de traitements reçus antérieurement au stade localisé (avant la progression au stade métastatique), environ 40% des patientes avaient reçu une hormonothérapie (en majorité le

tamoxifène) et la majorité (76,5%) avait progressé au cours du traitement ou dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement, soit au total 30% des patientes qui étaient en rechute précoce d'une hormonothérapie en situation (néo)adjuvante, principalement le tamoxifène.

La supériorité de l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 19,2 mois : 23,8 mois versus 13,0 mois, soit un gain absolu de 10,8 mois (HR = 0,553 (IC95% [0,441 ; 0,694] ;  $p = 9,83.10^{-8}$  inférieur au seuil de significativité de 0,025 unilatéral prévu au protocole). L'analyse de sensibilité selon une lecture centralisée par un comité de revue indépendant a porté uniquement sur un échantillon de 40% des patientes, ce qui ne permet pas d'évaluer la robustesse du résultat obtenu dans l'analyse principale.

A cette date, aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 43 décès (12,8%) dans le groupe ribociclib et 46 décès (13,6%) dans le groupe placebo (différence non significative). Des analyses supplémentaires sur la survie globale sont prévues au protocole.

L'association des traitements hormonaux (tamoxifène et goséréline ou IANS et goséréline) a été un critère de stratification à la randomisation dans l'étude mais aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'était prévue au protocole. Une analyse en sous-groupes exploratoire, prévue au protocole, a montré que dans le sous-groupe des patientes traitées par IANS (73,4% des patientes de l'étude), association prévue dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SSP a été de 27,5 mois dans le groupe ribociclib et de 18,3 mois dans le groupe placebo : HR = 0,569 (IC95% 0,436 ; 0,743). La Commission souligne que dans le sous-groupe des patientes traitées par tamoxifène (26,6% des patientes de l'étude, soit 177 patientes), association non prévue dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SSP a été de 22,1 mois dans le groupe ribociclib et de 11,0 mois dans le groupe placebo : HR = 0,585 (IC95% 0,387 ; 0,884).

Concernant la tolérance dans l'étude MONALEESA-7, plus d'événements indésirables (EI) graves (17,9% versus 11,6%), d'EI de grade  $\geq 3$  (76,7% versus 29,7%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (6,3% versus 3,6%) ont été observés dans le groupe ribociclib par rapport au groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés avec le ribociclib ont été les neutropénies (chez près de 55% des patientes).

Aucun nouveau signal n'a été identifié dans l'étude MONALEESA-7. Il est cependant à noter que la fréquence des EI de type allongement de l'intervalle QT a été plus élevée chez les patientes ayant reçu ribociclib plus tamoxifène par rapport aux patientes ayant reçu ribociclib plus IANS sous-groupe (17,2% versus 8,9%). Les principaux risques importants identifiés pour KISQALI sont la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et l'allongement du QT.

Au total, chez des femmes non ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- non préalablement traitées par hormonothérapie pour le stade métastatique (environ 40% au stade métastatique d'emblée et 30% en rechute précoce d'une hormonothérapie (néo)adjuvante), l'ajout du ribociclib à une hormonothérapie (tamoxifène, létrozole ou anastrozole) + goséréline s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport à l'hormonothérapie seule (+ 10,8 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.

Cependant la portée des résultats obtenus avec ribociclib en association à un IANS (létrozole ou anastrozole) est limitée par les considérations suivantes:

- ils proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes,
- le létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antiestrogènes (excluant donc les patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé) et pour lesquelles une ménopause artificielle est obtenue ; et l'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées.

L'indication de l'AMM a validé l'association de ribociclib à tous les inhibiteurs de l'aromatase (qu'ils soient stéroïdiens ou non stéroïdiens). Cependant l'intérêt et l'apport thérapeutique de l'ajout de ribociclib à l'exemestane (IA stéroïdien) ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance dans le cadre de cette association.

Par conséquent, il n'est pas attendu d'impact de l'ajout de KISQALI à l'hormonothérapie par létrozole ou anastrozole (IANS) sur la morbi-mortalité chez les femmes non ménopausées. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie suggérant l'absence de différence dans l'étude en ajout à l'hormonothérapie, il n'est pas attendu d'impact de KISQALI sur la qualité de vie.

En conséquence, KISQALI, en association à l'hormonothérapie par létrozole ou anastrozole (IANS) + goséréline chez les femmes non ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale engageant le pronostic vital à court terme, n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

Chez les femmes ayant une atteinte viscérale engageant le pronostic vital à court terme, KISQALI, en association à l'hormonothérapie par létrozole ou anastrozole (IANS) + goséréline n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié, faute de donnée.

Aucun impact sur l'organisation des soins n'est attendu avec KISQALI.

## 09.6 Programme d'études

Type d'étude	Comparaison	Population	Soumission du rapport
<b>Au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-</b>			
<b>Etude ComPLEEment-1 :</b> phase IIIb en ouvert	Ribociclib + létrozole	- femmes pré-ménopausées ou ménopausées - hommes	Q4 2019
<b>Au stade précoce, RH+/HER2-</b>			
<b>Etude EarLEE-1 :</b> 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
<b>Etude NATALEE :</b> 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 laboratoire<sup>23</sup>.

<sup>23</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081234?term=earlee&rank=1>

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<sup>11,12,13</sup>.

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<sup>12, 13</sup>.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

Chez les femmes non ménopausées le tamoxifène est une option de 1<sup>ère</sup> ligne, en l'absence de traitement antérieur par un antiestrogène au stade avancé, c'est-à-dire avec un diagnostic de cancer du sein au stade métastatique d'emblée ou en rechute tardive d'un traitement adjuvant par tamoxifène, selon les recommandations<sup>12,13</sup>. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé<sup>12,13</sup>, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou l'anastrozole), l'exemestane et le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO<sup>14</sup>), mais la plupart ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées ou seulement dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antiestrogènes comme le létrozole ou l'exemestane.

Faute de données suffisantes, il est rappelé que l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 palbociclib et abémaciclib n'est à ce jour 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<sup>15</sup>.

**Place de KISQALI chez les femmes non ménopausées, ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme:**

**KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH est une option de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé comme traitement initial à base d'hormonothérapie.**

La Commission souligne cependant que les inhibiteurs de l'aromatase, y compris en association à un agoniste LH-RH, ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées et que le présent avis de la Commission ne porte pas sur leur utilisation chez les femmes non ménopausées.

Le choix de prescrire KISQALI doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant les précautions d'emploi suivantes (cf. RCP de KISQALI):

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

Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine (NFS) qui est nécessaire 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.

**KISQALI (ribociclib) en association à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- en première ligne au stade avancé chez la femme non ménopausée, faute de donnée clinique ayant étudié cette association.**

**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.**

## **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 non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme,

- non établi dans le cadre de l'association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane, faute de donnée ou quelle que soit l'association en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► L'association du ribociclib au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH représente une option de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du stade avancé comme traitement initial à base d'hormonothérapie en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

En association à l'exemestane ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme quelle que soit l'association, le ribociclib n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. Chapitre 0.10).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact sur la morbi-mortalité en l'absence de données matures de survie globale en association au létrozole ou à l'anastrozole),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'impact sur l'organisation des soins non étayé

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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par**

KISQALI chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie est:

- important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme,
- insuffisant, en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane, ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH, prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 10,8 mois (23,8 versus 13,0 mois) en première ligne métastatique dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes non ménopausées (avec environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute d'un traitement au stade localisé dont la moitié en rechute précoce d'une hormonothérapie par tamoxifène),
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport à l'hormonothérapie seule à l'analyse intermédiaire,
- l'impossibilité d'estimer la quantité d'effet de manière robuste à partir des résultats obtenus dans chaque sous-groupe selon l'hormonothérapie associée (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou tamoxifène),
- un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades  $\geq 3$  notés avec une fréquence de 76,7% versus 29,7% avec l'hormonothérapie seule ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée,

la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole 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 non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans le tableau du chapitre 06 Compareurs cliniquement pertinents.

En association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane : sans objet.

Quelle que soit l'association (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien ou non stéroïdien), en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : sans objet.

## 011.3 Population cible

La population cible de KISQALI est celle des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

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 projection<sup>9,10</sup>.
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-<sup>24</sup>, soit entre 35 100 et 41 000 patientes en 2018,
- le nombre de cas survenant chez les femmes non ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de moins de 50 ans (20%), soit entre 7 020 et 8 200 et patientes en 2018<sup>10</sup>
- faute de données spécifiques chez les femmes non ménopausées sur le pourcentage de diagnostics au stade métastatique d'emblée ou localisé, celui-ci est approché par les données disponibles chez les femmes ménopausées<sup>25</sup>.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

1) Les patientes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade métastatique :

On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique, soit entre 350 et 820 patientes. Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>26</sup>, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 210 et 500 patientes seraient éligibles à un traitement par une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique d'emblée.

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

Cette sous-population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus<sup>25</sup>. Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de cette estimation sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2012.

De plus, le pourcentage de rechute chez les femmes non ménopausées utilisé dans le modèle est celui qui a été observé dans l'étude SOFT<sup>27</sup> et qui était de 9,4% à 5 ans soit 1,9%/an.

Enfin, selon les données de Santé Publique France, 20 % des décès par cancer du sein se produiraient chez des femmes de moins de 60 ans<sup>28</sup>, et la survie nette standardisée (liée au cancer du sein) à 5 ans des femmes de 15 à 75 ans serait de 91 à 93 %, soit une mortalité d'environ 1,6 % par an. La mortalité toutes-causes de 1,4 % par an issue de l'étude ATAC a été conservée.

Ainsi considérant l'incidence de diagnostics du cancer du sein connu et disponible jusqu'en 2012, le nombre de patientes en récurrence après arrêt du traitement adjuvant depuis au moins 12 mois a été estimé entre 345 et 435<sup>29,30</sup>.

Le pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie) estimé à 60% globalement est également retenu ici. Ainsi entre 207 et 261 patientes non ménopausées seraient éligibles à un traitement par une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique d'emblée.

<sup>24</sup> Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

<sup>25</sup> Avis de la commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

<sup>26</sup> Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

<sup>27</sup> Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2014; 371: 107-18

<sup>28</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>

<sup>29</sup> InCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

<sup>30</sup> Compte tenu de la période considérée pour le diagnostic des patientes, jusqu'en 2011, la projection disponible pour l'année 2015 n'est pas prise en compte pour le calcul de cette sous-population.

Il s'agit d'une estimation haute car la proportion de patientes en rechute tardive qui sont toujours non ménopausées au moment de la rechute n'est pas connue.

3) Les patientes 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 non 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) et les hypothèses décrites ci-dessus concernant les femmes non ménopausées, on estime entre 494 et 608 le nombre de patientes en récurrence en 2018 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 5 ans (diagnostic entre 2014 et 2018), en utilisant l'estimation de 2014 et les données de projection de 2015 et 2017 de l'incidence des cancers du sein<sup>31,32</sup>. Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 296 et 365 patientes récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase.

### **Conclusion**

**La population cible de KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) chez les femmes non ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est estimée à environ :**

- 210 à 500 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée,
- 500 à 630 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante,

**Au total, entre 710 et 1130 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole).**

## **012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

► **En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, et en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KISQALI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH.

► **En association à l'exemestane**

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

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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.

d'hormonothérapie en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (exemestane) et à un agoniste de la LH-RH.

► **Quelle que soit l'association (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien ou non stéroïdien), en cas d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISQALI sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

► **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.

Figure 2. Analyses en sous-groupes de la survie sans progression dans l'étude MONALEESA-7

