



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

ribociclib
KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à une hormonothérapie utilisée seule.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Chez les femmes non ménopausées le tamoxifène est selon les recommandations une option de 1^{ère} ligne, en l'absence de traitement antérieur par un antioestrogène 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. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente.

Place du médicament

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) à une hormonothérapie associée à un agoniste de la LH-RH par rapport à l'hormonothérapie seule désormais en termes de survie globale, l'association de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH est l'option de traitement à privilégier 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.

Le choix de prescrire KISQALI (ribociclib) doit prendre en compte son profil de tolérance hépatique et cardiaque, ainsi qu'hématologique.

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR à la demande de la Commission
Indication concernée	Dans le périmètre de remboursement défini par la commission de la Transparence dans son avis du 4 septembre 2019 restreint par rapport à l'AMM à savoir : en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes <u>non ménopausées</u> ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie associée à un agoniste de la LH-RH seule en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 29 %, HR = 0,712 [IC95% : 0,535 – 0,948]) après un suivi médian de 34,6 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), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ≥ 3 notés avec une fréquence de 76,7% versus 29,7% avec l'hormonothérapie seule ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée, - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, <p>la Commission considère que l'ajout de KISQALI (ribociclib) au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une hormonothérapie seule dans le traitement 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.</p>
ISP	KISQALI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule désormais en termes de survie globale, l'association de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH est l'option de traitement à privilégier 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> <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 (ribociclib) 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"> - 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).

	<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>Population cible</p>	<p>La population cible de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est inchangée depuis le précédent avis du 4 septembre 2019 et est estimée entre 710 et 1130 femmes.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de KISQALI (ribociclib), à la demande de la Commission, dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Pour rappel, KISQALI (ribociclib) est un inhibiteur de protéine kinase CDK 4/6 qui a obtenu une AMM en 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 en décembre 2018 sur la base de deux études de phase III (MONALEESA-3 et MONALEESA-7), le libellé des indications AMM a été reformulé ce qui a conduit à un élargissement des indications au-delà des données disponibles (par extrapolations¹).

Ainsi, concernant l'association de KISQALI à un inhibiteur de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, l'élargissement a porté sur l'utilisation suivante :

- 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 son avis du 4 septembre 2019², la Commission a restreint le périmètre de remboursement de KISQALI chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en limitant l'association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) était :

- important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, et à un agoniste de la LH-RH, 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

¹ EPAR KISQALI du 15/11/18, page 101/136

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 4 septembre 2019

d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission a considéré que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH n'apportait 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 Commission a souhaité dans son avis du 4 septembre 2019 réévaluer KISQALI sur la base des résultats de survie globale de l'étude MONALEESA-7 dès que le rapport d'étude clinique actualisé serait disponible.

A noter que KISQALI a également obtenu en décembre 2018 une extension d'indication en association au fulvestrant (cf. avis de la commission de la Transparence du 10 juillet 2019 pour KISQALI³).

A titre informatif, deux autres inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 disposent d'une AMM notamment en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées 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 2018⁴, la Commission a conclu à un SMR important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien en première ligne métastatique chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante, 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 association à un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (exemestane), chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme).
- IBRANCE (palbociclib) (AMM du 09/11/2016) dont le libellé des indications n'est pas strictement superposable à KISQALI. 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). Lors de la réévaluation de IBRANCE en mars 2019⁵, la Commission a maintenu un SMR important en association à l'inhibiteur de l'aromatase létrozole chez les femmes 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 a maintenu une ASMR mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole seul. La Commission a par ailleurs octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en association à l'autre inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, l'anastrozole, ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien) (dans son avis d'inscription du 3 mai 2017 la Commission n'avait pas distingué les inhibiteurs de l'aromatase entre eux pour le SMR important). Dans les autres situations, le SMR est aussi insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme).

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 10 juillet 2019 (extension d'indication en association au fulvestrant)

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VERZENIOS en date du 12 décembre 2018

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (libellé d'AMM) *		
En 1^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer :		En 1^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer :
- diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou		- en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante
- en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		
Ménopausées	Non ménopausées	Non ménopausées
IBRANCE⁵ <i>palbociclib</i>	SMR important en association au létrozole ASMR IV par rapport au létrozole	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)
KISQALI⁶ <i>ribociclib</i>	SMR important en association au létrozole ASMR V dans la stratégie	SMR important <i>en association au létrozole ou à l'anastrozole</i> ASMR V dans la stratégie <i>Conclusions issues de l'avis du 04/09/2019²</i> Objet de la présente réévaluation
VERZENIOS⁴ <i>abémaciclib</i>	SMR important en association au létrozole ou à l'anastrozole ASMR V dans la stratégie	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)

IBRANCE et VERZENIOS sont également indiqués en association au fulvestrant (cf. les avis de la commission de la Transparence en date du 12 décembre 2018 pour VERZENIOS et du 3 mai 2017 et 20 mars 2019 pour IBRANCE).

* SMR insuffisant : en association à l'exemestane pour KISQALI

Dans le périmètre de remboursement défini par la Commission de la transparence dans son avis du 4 septembre 2019, à savoir en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie 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, le laboratoire sollicite pour KISQALI (ribociclib) une ASMR modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, sur la base des résultats de survie globale de l'étude MONALEESA-7.

Dans sa demande, le laboratoire considère également que KISQALI (ribociclib) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette situation.

La demande de réévaluation ne porte pas sur la population des femmes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, avec une atteinte viscérale symptomatique, pour laquelle la Commission a conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans son avis du 4 septembre 2019².

A noter que le laboratoire a récemment déposé un dossier de demande de réévaluation chez les femmes ménopausées en association au fulvestrant, elle fera l'objet d'un avis distinct.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **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). »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas par an en 2018, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer^{7,8}.

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

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale⁹. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)^{9,10,11}.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie^{10, 11}.

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

⁷ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

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

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

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

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

- **chez les femmes non ménopausées** : le tamoxifène est une option de 1^{ère} ligne, chez les femmes non prétraitées par un antioestrogène au stade avancé, selon les recommandations^{10,11}. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé^{10,11}, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou l'anastrozole) associés à un agoniste de la LH-RH, l'exemestane et le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO¹²), 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 (faute de données). KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH est également une option de traitement en 1^{ère} ligne au stade avancé comme traitement initial à base d'hormonothérapie (avis de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019, SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique). 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.

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), ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'un remboursement par la solidarité nationale dans cette indication¹³.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs du CDK 4/6, dont l'efficacité a été démontrée en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie sans bénéfice en survie globale à ce jour¹⁴, 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%⁷. **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.**

¹² 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

¹³ Cf. avis de transparence du 03/05/2017 et du 20/03/2019 pour IBRANCE et du 12/12/2018 pour VERZENIOS

¹⁴ A l'exception de KISQALI (ribociclib) chez les femmes non ménopausées (en association à un inhibiteur de l'aromatase selon son AMM, objet du présent avis)

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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].

L'AMM de KISQALI (ribociclib) 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.

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 présence d'une atteinte viscérale symptomatique les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies (dont le choix est réalisé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire). 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 (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée est le premier de la classe à avoir réalisé une étude dans cette population.

05.1 Médicaments

Dans le cadre de cette réévaluation de KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie 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, le comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM est le tamoxifène, cité dans le tableau ci-dessous.

Chez les femmes non ménopausées le tamoxifène est une option de 1^{ère} ligne, chez les femmes non prétraitées par un antioestrogène au stade avancé, selon les recommandations^{10,11}. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé^{10,11}, 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'ESMO¹⁵), 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
Anti-oestrogènes						
NOLVADEX (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

¹⁵ 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

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.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est l'hormonothérapie par le tamoxifène.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Idem	En cours	En cours

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. »

KISQALI est pris en charge aux Etats-Unis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	31/01/2018 (Inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	« Kisqali en association avec un inhibiteur de l'aromatase est indiqué comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs. »

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

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.

Date de l'avis (motif de la demande)	04/09/2019 Extension d'indication
Indication	<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]) <u>négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase [...]</u> comme traitement initial à base d'hormonothérapie, 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 (luteinising releasing hormone, LHRH). »</p>
SMR (libellé)	<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">- <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.- <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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<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 :</p> <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">- 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). <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</p>

	<p>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>
<p>ASMR (libellé)</p>	<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 (létrazole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 localisé 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 ≥ 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, <p>la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrazole 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 Comparateurs 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>
<p>Etudes demandées</p>	<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>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie 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, repose sur les résultats actualisés au 30 novembre 2018 de l'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 (létrazole 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.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans son avis du 4 septembre 2019

L'étude MONALEESA-7 est 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, létrazole 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.

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 dans cette étude 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 a souligné 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).

8.1.2 Nouvelles données : deuxième analyse intermédiaire pour la survie globale¹⁶

Selon le plan d'analyse statistique, l'analyse principale pour le critère de jugement principal de survie sans progression (SSP) était prévue après la survenue de 329 événements de décès ou progression.

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.

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 :

- après observation de 93 décès (à la deuxième analyse intermédiaire pour la SSP),
- après observation de 123 décès (à l'analyse finale pour la SSP),
- après observation de 189 décès,
- après observation de 252 décès (analyse finale pour la SG).

Les nouvelles données déposées pour cette réévaluation correspondent à l'analyse intermédiaire pour la survie globale prévue au protocole après la survenue de 189 décès (cut-off au 30 novembre 2018).

► Effectifs au 30 novembre 2018

Au 30 novembre 2018, 116/335 patients (34,6%) du groupe ribociclib étaient toujours sous traitement versus 57/337 patients (16,9%) du groupe placebo. La principale raison d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (pour 51,6% des patients du groupe ribociclib et 68,2% des patients du groupe placebo).

► Résultats sur la survie globale, dans la population ITT (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Au 30 novembre 2018, après un suivi médian de 34,6 mois, un total de 192 décès a été rapporté, dont 83 (24,8% des patients) dans le groupe ribociclib et 109 (32,3% des patients) dans le groupe placebo, correspondant à un HR¹⁷ = 0,712 (IC95% 0,535 ; 0,948), p = 0,00973, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini par la méthode de O'Brien-Fleming (valeur p inférieure à 0,01018). **Cette analyse est considérée comme l'analyse finale de la survie globale.**

¹⁶ Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N England J Med* 2019 ; 381:307-16

¹⁷ HR calculé en utilisant un modèle de Cox stratifié sur la présence de métastases pulmonaires et/ou hépatiques, le traitement par une chimiothérapie au stade avancé et le type d'hormonothérapie associé (IANS ou tamoxifène)

Tableau 1. Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-7 – Population ITT - Analyse intermédiaire au 30 novembre 2018

	Groupe ribociclib (N=335)	Groupe placebo (N=337)
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	252 (75,2)	228 (67,7)
Nombre de décès, n (%)	83 (24,8)	109 (32,3)
HR [IC 95%] p	0,712 [0,535 ; 0,948] 0,00973, statistiquement significatif (valeur p inférieure à 0,01018)	
médiane de SG, (mois) [IC 95%*]	NA [NA ; NA]	40,9 [37,8 ; NA]
Taux de survie globale, % [IC 95%] :		
A 12 mois	95,1 [92,1 ; 97,0]	93,9 [90,7 ; 96,0]
A 18 mois	88,5 [84,4 ; 91,5]	88,9 [84,9 ; 91,9]
A 24 mois	82,7 [78,1 ; 86,5]	81,8 [77,1 ; 85,7]
A 30 mois	76,1 [70,9 ; 80,4]	69,9 [64,4 ; 74,7]

NA : non atteinte

* les IC ajustés à la valeur seuil de risque alpha ne sont pas disponibles

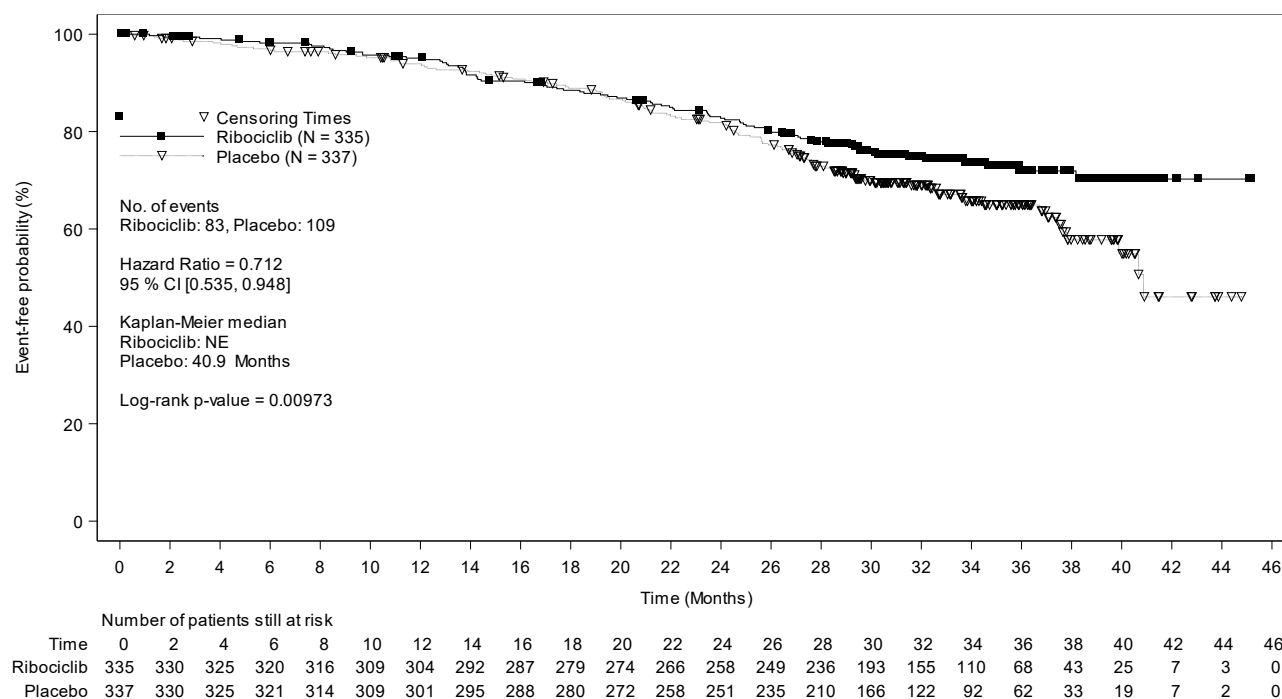


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-7 – Population ITT - Analyse intermédiaire au 30 novembre 2018

L'analyse de sensibilité, utilisant un modèle de Cox non stratifié pour le calcul du HR, a suggéré des résultats cohérents avec l'analyse principale.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses (exploratoires) en fonction des sous-groupes planifiés, à l'exception de 2 sous-groupes (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 SG a été non atteinte dans le groupe ribociclib (IC95% [NA ; NA]) et de 40,7 mois (IC95% [37,4 ; NA]) dans

le groupe placebo : HR = 0,699 (IC95% [0,501 ; 0,976]), basé sur un modèle de Cox non stratifié ;

- 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 SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes : HR = 0,791 (IC95% [0,454; 1,377]), basé sur un modèle de Cox non stratifié.

► Autres critères de jugement secondaires

Aucune nouvelle donnée concernant les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples (7 critères au total prévus au protocole, cf. avis de la commission de Transparence du 4 septembre 2019) n'est disponible pour cette analyse.

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible pour cette actualisation des résultats de l'étude MONALEESA-7.

Pour rappel, 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^{Erreur ! Signet non défini.}, QLQ-BR23^{Erreur ! Signet non défini.} et EQ-5D^{Erreur ! Signet non défini.}.

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'EPAR¹ que les données de qualité de vie ne peuvent être considérées pour déterminer le rapport bénéfice/risque,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- des données ont été manquantes à l'inclusion et au cours de l'étude.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance de l'étude ne peut être exclu, 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.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT

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 ≥ 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 law¹⁸ (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

¹⁸ 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.

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%).

8.3.1.2 Nouvelles données

Au 30/11/2018, la durée médiane de traitement par ribociclib ou placebo a été de 23,5 mois dans le groupe ribociclib et 12 mois dans le groupe placebo.

La fréquence des événement indésirable (EI), des EI de grade 3/4, des EI graves, des arrêts définitifs de traitement pour EI a été mise à jour avec les résultats de cette nouvelle analyse, sans qu'il n'y ait de modification majeure du profil de tolérance de ribociclib dans cette indication.

Au moins un EI a été observé chez 329/335 patientes (98,2%) dans le groupe ribociclib et 319/337 patientes (94,7%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (> 20%) ont été notamment, dans le groupe ribociclib comparativement au groupe placebo : la neutropénie (57,3% versus 6,5%), les bouffées de chaleur (34,3% versus 34,4%), la diminution des neutrophiles (34,6% versus 1,5%), les nausées (32,5% versus 22,3%) et l'arthralgie (33,1% versus 28,5%).

Les arrêts définitifs de traitement pour EI ont été de 6,9% dans le groupe ribociclib et 4,7% 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 (pas de modification par rapport à la première analyse).

Au moins un EI de grade ≥ 3 a été observé chez 80,6% des patientes dans le groupe ribociclib et 34,7% des patientes dans le groupe placebo, dont des neutropénies de grade 3 et 4 rapportées chez 44,2% des patientes dans le groupe ribociclib versus 3,0% dans le groupe placebo.

L'incidence des EI graves a été supérieure dans le groupe ribociclib (22,1%) par rapport au groupe placebo (13,6%), dont des épanchements pleuraux et des douleurs abdominales (même nombre de cas que lors de la première analyse).

Aucun nouveau décès pendant le traitement ou dans les 30 jours suivants l'arrêt du traitement n'a été rapporté pour cette seconde analyse.

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier :

Hépatotoxicité :

Les événements d'hépatotoxicité ont été rapportés avec une fréquence supérieure dans le groupe ribociclib (27,5%) par rapport au groupe placebo (22,8%). Ces événements étaient majoritairement une augmentation des ALAT (15,2% vs 9,5% des patientes) et une augmentation des ASAT (14,6% vs 10,1% des patientes). A noter qu'un cas supplémentaire répondant aux critères biochimiques de Hy's law¹⁹ (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 par rapport à la première analyse, 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.

Toxicité hématologique :

Les événements neutropéniques ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe ribociclib (77,3% des patientes) que dans le groupe placebo (8,6% des patientes). Les événements anémiques, leucopéniques ou thrombocytopéniques ont également été rapportés plus fréquemment dans le groupe ribociclib par rapport au groupe placebo.

¹⁹ 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.

Infections :

Les infections ont été rapportées avec une fréquence supérieure dans le groupe ribociclib (53,7%) par rapport au groupe placebo (41,5%). Ces événements étaient majoritairement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections des voies urinaires, comme lors de la première analyse.

Allongement de l'intervalle QT :

Les allongements de l'intervalle QTc ont été rapportés chez 12,5% des patientes du groupe ribociclib et chez 6,2% des patientes du groupe placebo. 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 (19,5% versus 10,1%).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR), version 2.11

Risques importants identifiés	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT Toxicité sur la reproduction
Risques importants potentiels	Toxicité rénale
Informations manquantes	Tolérance chez les patients japonais Tolérance chez les hommes présentant un cancer du sein Utilisation à long-terme

Le Plan de gestion des Risques n'a pas été modifié depuis le dernier examen par la commission de la Transparence en septembre 2019.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis les données issues du PSUR n°4 couvrant la période du 13 septembre 2018 au 12 mars 2019 et du PSUR n°5 couvrant la période du 13 mars 2019 au 12 septembre 2019 (en cours d'évaluation par le PRAC).

Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par le PSUR n°4. Deux nouveaux signaux ont été identifiés pendant la période couverte par le PSUR n°5 :

- Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (risque important potentiel) : effet de classe avec les inhibiteurs de CDK 4/6.
- Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) : basé sur un cas rapporté dans la littérature.

Le RCP de KISQALI a été modifié pour inclure ces événements indésirables.

08.4 Données d'utilisation

Aucune donnée d'utilisation de KISQALI (ribociclib) dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire.

08.5 Résumé & discussion

La demande de réévaluation de KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie 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, repose sur les résultats actualisés au 30 novembre 2018 de l'étude de phase III MONALEESA-7.

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle a eu comme objectif principal 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, sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

Il est rappelé 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 a indiqué qu'il n'a pas sollicité d'extension d'indication pour l'association du ribociclib au tamoxifène.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité de l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule a été démontrée sur la survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 19,2 mois : médiane de survie sans progression de 23,8 mois dans le groupe ribociclib versus 13,0 mois dans le groupe placebo, 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). La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé et aucune différence statistiquement significative n'avait été démontrée lors de la première analyse intermédiaire prévue au protocole pour la survie globale (effectuée au même moment que l'analyse pour la survie sans progression).

Dans une nouvelle analyse intermédiaire prévue au protocole, **après un suivi médian de 34,6 mois**, la supériorité de l'ajout du ribociclib a été démontrée sur la survie globale : un total de 192 décès a été rapporté, dont 83 (24,8% des patients) dans le groupe ribociclib et 109 (32,3% des patients) dans le groupe placebo, correspondant à un HR = 0,712 (IC95% 0,535 ; 0,948), p = 0,00973, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini par la méthode de O'Brien-Fleming (valeur p inférieure à 0,01018). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et a été de 40,9 mois (IC 95% [37,8 ; NA]) dans le groupe placebo.

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 SG n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et de 40,7 mois (IC95% [37,4 ; NA]) dans le groupe placebo : HR = 0,699 (IC95% [0,501 ; 0,976]). Dans le sous-groupe des patientes traitées par tamoxifène (26,6% des patientes de l'étude, soit 177 patientes), association non validée dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes : : HR = 0,791 (IC95% [0,454 ; 1,377]).

► Tolérance

Le profil de tolérance de ribociclib lors de cette nouvelle analyse de l'étude MONALEESA-7 a été cohérent avec celui décrit lors de la première analyse. Plus d'événements indésirables (EI) graves (22,1% versus 13,6%), d'EI de grade ≥ 3 (80,6% versus 34,7%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (6,9% versus 4,7%) ont été observés avec ribociclib qu'avec le placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés avec le ribociclib ont été les neutropénies (chez 57% des patientes).

Deux nouveaux signaux de pharmacovigilance ont été identifiés pendant la période couverte par le PSUR n°5 (13 mars 2019 au 12 septembre 2019) :

- Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (risque important potentiel) : effet de classe avec les inhibiteurs de CDK 4/6.
- Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) : basé sur un cas rapporté dans la littérature.

Le RCP de KISQALI a été modifié pour inclure ces événements indésirables.

Discussion

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) + gosérelina s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport à l'hormonothérapie seule (+ 10,8 mois), ainsi que de la survie globale (gain non quantifiable en raison de la maturité incomplète des données avec une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe ribociclib) au prix d'une toxicité plus importante notamment en termes de neutropénies, de troubles hépatobiliaires et cardiaques. Aucun bénéfice en termes de 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), association non validée dans l'AMM de KISQALI, est limitée par les considérations suivantes :

- ils proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes (l'effectif de ce sous-groupe représentait néanmoins 73,4% des patientes de l'étude, soit 495 patientes),
- le létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antioestrogènes (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.

Compte tenu :

- des nouvelles données d'efficacité apportant la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule sur la survie globale avec un gain absolu non quantifiable 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),
- de 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),
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie,
- et des données de tolérance cohérentes avec celles déjà décrites dans l'étude MONALEESA-7, montrant un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 80,6% versus 34,7% avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée,

il est attendu un impact supplémentaire de KISQALI (ribociclib) sur la morbi-mortalité, sans impact démontré sur la qualité de vie à ce jour.

En conséquence, KISQALI (ribociclib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Type d'étude	Comparaison	Population	Soumission du rapport
Au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-			
Etude CompLEEment-1 : phase IIIb non comparative	Ribociclib + létrozole	<ul style="list-style-type: none">- femmes pré-ménopausées ou ménopausées- hommes- n'ayant reçu aucun traitement hormonal antérieur au stade avancé de leur maladie	Q2 2020

Au stade précoce, RH+/HER2-			
Etude EarLEE-1²⁰ : phase II monobras, en ouvert (design de l'étude modifié depuis le dernier avis de la CT)	Ribociclib + hormonothérapie	- femmes pré-ménopausées ou ménopausées - hommes - à haut risque de récurrence	Q1 2020
Etude NATALEE : phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + hormonothérapie <u>Groupe 2</u> : placebo + hormonothérapie	- femmes pré-ménopausées et ménopausées - hommes - à risque intermédiaire ou haut risque de récurrence	Q4 2024

L'étude EarLEE-2 dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade précoce à risque intermédiaire de récurrence, mentionnée dans l'avis KISQALI du 31/01/2018, a été arrêtée par le laboratoire²¹.

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078751>

²¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081234?term=earlee&rank=1>

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute^{9,10,11}.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie^{10, 11}.

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

Chez les femmes non ménopausées le tamoxifène est selon les recommandations^{10,11} une option de 1^{ère} ligne, en l'absence de traitement antérieur par un antioestrogène 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. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé^{10,11}, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou l'anastrozole) associés à un agoniste de la LH-RH, l'exemestane et le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO¹²), 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 antioestrogènes 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 terme¹³.

Place de KISQALI 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 :

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule désormais en termes de survie globale, l'association de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole est l'option de traitement à privilégier 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.

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de KISQALI (ribociclib) reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Compte tenu de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie, démontrée par rapport à l'hormonothérapie seule désormais en termes de survie globale, l'association de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole à un agoniste de la LH-RH est l'option de traitement à privilégier 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.

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,
- l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins/et ou de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- la réponse partielle au besoin identifié, avec un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, sans impact démontré sur la qualité de vie à ce jour,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) **reste important** chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

La Commission donne **un avis favorable** au maintien de l'inscription 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, aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie et à un agoniste de la LH-RH par rapport à l'hormonothérapie seule en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 29 %, HR = 0,712 [IC95% : 0,535 – 0,948]) après un suivi médian de 34,6 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),

et malgré :

- 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 ≥ 3 notés avec une fréquence de 76,7% versus 29,7% avec l'hormonothérapie seule ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une hormonothérapie seule dans le traitement 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.

010.3 Population cible

La population cible de KISQALI (ribocicib) correspondant aux 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, objet de la présente réévaluation, est inchangée depuis le précédent avis du 4 septembre 2019.

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^{7,8}.
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-²², 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 2018⁸
- 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 ménopausées²³.

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%²⁴, 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.

²² Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

²³ Avis de la commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

²⁴ Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

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'évérolimus²³. 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 SOFT²⁵ 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 ans²⁶, 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^{27,28}.

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

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^{29,30}. 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) et à un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme est inchangée depuis le précédent avis du 4 septembre 2019 et est estimée à environ :

- **210 à 500 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée,**

²⁵ Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2014; 371: 107-18

²⁶ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>

²⁷ InCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

- 500 à 630 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1^{ère} 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) et à un agoniste de la LH-RH.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé Boîte de 21 (CIP : 34009 301 093 3 5) Boîte de 42 (CIP : 34009 301 093 4 2) Boîte de 63 (CIP : 34009 301 093 5 9)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	22/08/2017 (procédure centralisée) : AMM initiale en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, puis modification du libellé d'indication le 17/12/2018 élargissant les indications au traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique : - en association au fulvestrant ; - en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées (en pré ou périménopause) (indication faisant l'objet du présent avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XE42

Figure 2. Analyses en sous-groupes de la survie globale dans l'étude MONALEESA-7 (gel de base au 30 novembre 2018)

