

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 2 DECEMBRE 2020

*ribociclib*  
**KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au fulvestrant seul.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur des CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé dans les recommandations actuelles de pratique clinique. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute d'une hormonothérapie adjuvante. En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de

traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée<sup>8,9</sup>. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

### **Place du médicament**

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale, l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, selon les antécédents de traitement.

Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib), doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité.

Le choix de prescrire KISQALI (ribociclib) doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance hépatique, cardiaque, et hématologique.

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
<b>Indication concernée</b>	Dans le périmètre de remboursement défini par la Commission de la Transparence dans son avis du 10 juillet 2019 <sup>1</sup> restreint par rapport à l'AMM à savoir : en association au fulvestrant chez les femmes 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 d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (réduction relative du risque de décès de 28% ; HR = 0,724 ; IC95% [0,568 ; 0,924]) après un suivi médian de 39,4 mois, avec un gain absolu non quantifiable (médiane de survie globale de 40 mois dans le groupe fulvestrant seul et non atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant), dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne),</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un surcroît de toxicité avec notamment une fréquence d'événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> de 81,8% versus 34,4% avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée,</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que l'ajout de KISQALI au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé RH+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez les femmes ménopausées.</p>
<b>ISP</b>	KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale, l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, selon les antécédents de traitement.</p> <p>Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.</p> <p>Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité.</p> <p>En particulier, concernant KISQALI (ribociclib), ce choix doit prendre en</p>

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISQALI (ribociclib) en date du 10 juillet 2019. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17601\\_KISQALI\\_IA\\_chez\\_femme\\_non\\_m%C3%A9nopaus%C3%A9e\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT17601.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17601_KISQALI_IA_chez_femme_non_m%C3%A9nopaus%C3%A9e_PIC_EI_Avis3_CT17601.pdf)

	<p>compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance hépatique et cardiaque 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 J14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué ;</li> <li>- contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant le début du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué ;</li> <li>- réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI (ribociclib) puis surveillance de la fonction hépatique.</li> </ul> <p>Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine qui est nécessaire pour chacun des inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 (avant instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiquée).</p>
Population cible	<p>Au total, par an, entre 2 600 et 4 100 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant.</p>

Il s'agit de la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de KISQALI (ribociclib), à la demande du laboratoire, dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, qui correspond au périmètre de remboursement défini par la Commission de la Transparence, à savoir : en association avec le fulvestrant, chez les femmes 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 d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

**Concernant l'association au fulvestrant, dans son avis du 10 juillet 2019<sup>1</sup>, la Commission a restreint le périmètre de remboursement de KISQALI (ribociclib) aux femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.** Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- était donc :

- important chez les **femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme**, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes non ménopausées.

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

Dans ce périmètre concerné par la demande, le laboratoire revendique une ASMR modérée (de niveau III) dans la stratégie thérapeutique sur la base de nouvelles données de survie globale de l'étude pivot MONALEESA-3. Dans sa demande, le laboratoire considère également que KISQALI (ribociclib) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette situation.

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

- **VERZENIOS, l'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 l'absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Une réévaluation de VERZENIOS (abemaciclib) est en cours par la Commission sur la base de données actualisées (analyse finale) de survie globale de l'étude MONARCH-2.

- **IBRANCE, le palbociclib** (AMM du 09/11/2016) dont le libellé des indications n'est pas strictement superposable : l'indication en association au fulvestrant est limitée aux femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (cf. Tableau 1). Lors de la réévaluation d'IBRANCE en mars 2019, la Commission a maintenu un SMR important en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) mais n'a pas reconnu d'ASMR (ASMR V) par rapport au fulvestrant (au lieu d'une ASMR IV, mineure dans l'avis initial de 2017). Pour rappel, aucun avantage en termes de survie globale n'a été démontré pour IBRANCE (palbociclib) lors de l'analyse finale.

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

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 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
<b>IBRANCE<sup>2</sup></b> <b>palbociclib</b>	Pas d'AMM		<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant	SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)
<b>KISQALI<sup>3</sup></b> <b>ribociclib</b>	<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant <i>Objet de cette réévaluation (nouvelles données de SG)</i>	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)	<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant <i>Objet de cette réévaluation (nouvelles données de SG)</i>	SMR insuffisant (en l'absence de donnée)
<b>VERZENIOS<sup>4</sup></b> <b>abémaciclib</b>	SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)		<b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> dans la stratégie <i>En cours de réévaluation (nouvelles données de SG)</i>	SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KISQALI est indiqué chez les femmes *[ménopausées ou non]* 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

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 10 juillet 2019

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à VERZENIOS en date du 12 décembre 2018

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>5,6</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>7</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>7,8,9</sup>.

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

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrazole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé (chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante) sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois (rechute précoce)<sup>8,9</sup>. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé par les recommandations internationales<sup>8,9</sup> ainsi que la Commission de la Transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS). KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose également d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée<sup>8,9</sup>. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

<sup>5</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>6</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>7</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>8</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

<sup>9</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020



Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, la médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans.

**De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein 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.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

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

Dans cette situation clinique, la prise en charge des patientes dépend de plusieurs facteurs, en particulier : les éventuels antécédents de traitement et le délai de rechute. L'indication de KISQALI en association au fulvestrant concernée par la demande de réévaluation recouvre plusieurs situations :

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

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



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

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

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

<b>KISQALI</b> (ribociclib) Novartis Pharma SAS		femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase		d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents	(ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrazole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <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>	
<b>Anti-estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) AstraZeneca et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FARESTON</b> (torémifène) Centre Spécialités Pharmaceutiques	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	21/09/2016 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

FASLODEX (fulvestrant) AstraZeneca	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u> .	13/10/2004	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	
			Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie.	20/03/2019	Important	FASLODEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'anastrozole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie tenant compte de : <ul style="list-style-type: none"><li>- la différence de faible pertinence clinique (+ 2,8 mois) sur la survie sans progression (critère de jugement principal) entre le fulvestrant et l'anastrozole (HR=0,797 ; IC<sub>95%</sub> [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486) avec des réserves méthodologiques notables ;</li><li>- l'absence d'avantage démontré notamment sur la survie globale, la tolérance ou la qualité de vie.</li></ul>
Fulvestrant en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6						
fulvestrant en association à IBRANCE (palbociclib) Pfizer PFE France	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.	20/03/2019 (réévaluation)	Important chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).	IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à	Oui

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

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

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

## 05.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents du ribociclib (KISQALI) en association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et conformément aux avis rendus par la Commission, sont les suivants :

En 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique au stade avancé pour :	
<ul style="list-style-type: none"><li>- un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé</li><li>- une rechute tardive<sup>10</sup> et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (anastrozole ou létrozole) :<ul style="list-style-type: none"><li>- en monothérapie ou</li><li>- en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 : létrozole/palbociclib, létrozole/ribociclib, létrozole ou anastrozole/abemaciclib</li></ul></li><li>- les anti-estrogènes : tamoxifène ou torémifène.</li><li>- le fulvestrant en monothérapie dans le cadre de son extension d'indication chez les femmes naïve d'hormonothérapie tout stade confondu : uniquement d'un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé (uniquement pour le sous-groupe Aii)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- une rechute précoce<sup>11</sup> et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé</li></ul>	<p>selon les antécédents de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- le fulvestrant :<ul style="list-style-type: none"><li>- en monothérapie (dans le cadre de son indication initiale de 2004 validée après échec d'un anti-estrogène)</li><li>- en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 : palbociclib, abemaciclib, ribociclib</li></ul></li><li>- l'exémestane :<ul style="list-style-type: none"><li>- en monothérapie après échec d'un anti-estrogène ou</li><li>- en association à l'évérolimus en cas d'échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase</li></ul></li><li>- le tamoxifène</li></ul>
En 2 <sup>ème</sup> ligne métastatique au stade avancé suite :	
<ul style="list-style-type: none"><li>- à une progression après une 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie<ul style="list-style-type: none"><li>- chez des patientes ayant eu une rechute tardive</li><li>- ayant eu un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé</li></ul></li></ul>	idem que pour une rechute précoce

<sup>10</sup> Rechute tardive : survenant après 12 mois à compter de la date d'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante

<sup>11</sup> Rechute précoce : survenant dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie néo(adjuvante) et non traitées pour le cancer du sein au stade avancé



## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

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. »

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	<b>10 juillet 2019</b> extension d'indication
Indication	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 <b>en association avec [...]</b> <b>le fulvestrant</b> 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).
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Chez les femmes ménopausées</u></b> Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie est : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>important</b> en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme,</li> <li>- <b>insuffisant</b> en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Chez les femmes non ménopausées</u></b> Le service médical rendu par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant <b>est insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul>
ASMR	<b><u>Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</u></b> <b><u>Prenant en compte :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au</li> </ul>

	<p>fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 7,7 mois (20,5 versus 12,8 mois) dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ;</li> <li>• un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 78,3% versus 29,4% avec le fulvestrant seul, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée.</li> </ul> <p>La Commission considère que l'ajout de KISQALI au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé RH+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez des femmes ménopausées.</p> <p><b><u>Chez les femmes ménopausées en présence d'atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme</u></b> Sans objet</p> <p><b><u>Chez les femmes non ménopausées</u></b> Sans objet</p>
ISP	<p>KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées ou non ménopausées, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><b><u>Chez les femmes ménopausées :</u></b></p> <p>Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, <b>en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</b>, chez les femmes ménopausées, KISQALI® en association au fulvestrant, représente une option supplémentaire, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, selon les antécédents de traitement. Il est à noter que l'ajout systématique d'un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 à une hormonothérapie, dès la première ligne d'hormonothérapie au stade avancé, est questionnable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables, notamment des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> (78,3% avec ribociclib + fulvestrant versus 29,4% avec le fulvestrant seul) et avec en particulier pour KISQALI® une toxicité cardiaque et hépatique plus marquées,</li> <li>• Et dans la mesure où ces inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 disposent également d'une indication en deuxième ligne au stade avancé. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.</li> </ul> <p>Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au fulvestrant est envisagée, au cas par cas, le choix entre Ibrance (palbociclib), Verzenio (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) doit notamment prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI imposant les précautions d'emploi suivantes (cf. RCP de KISQALI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J14 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 pour chacun des inhibiteurs sélectifs des CDK 4/6 (avant instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiquée).</p> <p><b>En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</b>, 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> <p><b>Chez les femmes non ménopausées :</b></p> <p>Faute de donnée évaluant spécifiquement l'association de KISQALI au fulvestrant chez les femmes non ménopausées, la Commission considère que l'association de KISQALI au fulvestrant n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les femmes non ménopausées.</p>
<b>Population cible (libellé)</b>	<p>L'extension d'indication de KISQALI en association au fulvestrant élargit la population cible de KISQALI (ribociclib) à 953 à 1 175 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante.</p> <p>Au total, par an, entre 2 600 et 4 100 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à KISQALI en association au létrozole ou au fulvestrant.</p>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de KISQALI (ribociclib) en association avec le fulvestrant chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie repose sur les résultats actualisés au 3 juin 2019 de l'étude de phase III MONALEESA-3. Cette étude de supériorité, randomisée en double-aveugle, versus fulvestrant seul a été réalisée chez des patientes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant leur pronostic vital à court terme.

La méthodologie, les résultats de l'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal) et les résultats d'une analyse intermédiaire de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ont été présentés dans l'avis initial de la Commission du 10 juillet 2019.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude CompLEEmment-1 de phase IIIb, ouverte, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité clinique du ribociclib en association avec le létrozole chez les hommes et les femmes pré/périménopausées et ménopausées atteints d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- et naïfs de traitement hormonal. Cette association ne faisant pas l'objet du présent avis, les données ne seront pas présentées.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans son avis du 10 juillet 2019

L'étude MONALEESA-3 est une étude de supériorité de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux en association avec le fulvestrant, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ HER2- n'ayant pas été traitées ou ayant reçu une première ligne de traitement par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé.

Les patientes étaient âgées en médiane de 63 ans et en bon état général (64,5% avec un score ECOG de 0). Au total :

- 79,2% des patientes ont été incluses pour recevoir une hormonothérapie de première intention au stade avancé (29,2% étaient naïves d'hormonothérapie, 28,9% dans les suites d'une rechute précoce, 21,1% dans les suites d'une rechute tardive) et,
- 20,7% pour recevoir une hormonothérapie de deuxième ligne au stade avancé.

La supériorité de l'ajout du ribociclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur la **médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur** (critère de jugement principal) lors de l'analyse principale après un suivi médian de 20,4 mois : la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant + placebo, soit une différence absolue statistiquement significative de 7,7 mois ; HR=0,59 IC<sub>95%</sub> [0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10<sup>-7</sup>.

A cette date (3 novembre 2017, date de l'analyse principale du critère principal et de la première analyse intermédiaire de la survie globale), après un suivi médian de 20,4 mois, aucune différence en termes de **survie globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 43 décès (14,5%) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 46 décès (20,7%) dans le groupe fulvestrant + placebo (différence non significative).

La Commission avait souligné les éléments suivants concernant le choix du fulvestrant comme comparateur dans cette étude :

- en 1<sup>ère</sup> ligne suite à une rechute tardive de l'hormonothérapie (néo)adjuvante, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés préférentiellement. C'est d'ailleurs dans ce cadre que l'étude MONALEESA-2 (déjà évaluée par la Commission) a été réalisée en première ligne au stade avancé dans l'objectif de comparer l'association ribociclib + létrozole au létrozole seul (environ un tiers au stade métastatique d'emblée et deux tiers suite à une rechute tardive) ;
- lors de la rédaction du protocole de l'étude MONALEESA-3, le fulvestrant ne disposait pas encore de l'extension d'indication en monothérapie chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie aux stades localisés ou avancés (AMM obtenue le 25/07/2017).

### 8.1.2 Nouvelles données : deuxième analyse intermédiaire de la survie globale<sup>12</sup>

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 364 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, en utilisant une fonction de dépense du risque alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, permettant d'ajuster le niveau de significativité lors de chaque analyse, à savoir :

- à l'analyse finale du critère de SSP,
- après l'observation de 161 décès,
- après l'observation de 263 décès,
- après l'observation de 351 décès, constituant l'analyse finale pour le critère d'OS.

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation correspondent à l'analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole après la survenue de 263 décès (analyse du 3 juin 2019).**

---

<sup>12</sup> 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

### ► Effectifs au 3 juin 2019

Au 3 juin 2019, parmi les 726 patientes de la population en intention de traiter (ITT, 484 dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 242 dans le groupe fulvestrant seul), 153 (21,1%) patientes recevaient encore le traitement et 571 (78,7%) patientes l'avaient arrêté. La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (pour 54,3% des patientes du groupe fulvestrant + ribociclib et 76,0% des patientes du groupe fulvestrant + placebo).

A cette date, 54 patientes (11,2 %) du groupe fulvestrant + ribociclib et 16 patientes (6,6 %) du groupe fulvestrant + placebo ont été considérées comme perdues de vue (patientes n'ayant pas fait l'objet d'un suivi adéquat à la date de l'analyse).

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

Au 3 juin 2019, après un suivi médian de 39,4 mois, un total de 275 décès a été rapporté, dont 167 (34,5 %) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 108 (44,6 %) dans le groupe fulvestrant + placebo. Une réduction relative d'environ 28 % du risque de décès a été observée dans le groupe fulvestrant + ribociclib par rapport au groupe fulvestrant + placebo ;  $HR^{13} = 0,724$  ;  $IC_{95\%} = [0,568 ; 0,924]$  ;  $p$  (test unilatéral) = 0,00455, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini ( $\alpha = 0,01129$  en test unilatéral). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ribociclib et elle était de 40,0 mois ( $IC_{95\%} = [37,0 ; NE]$ ) dans le groupe fulvestrant + placebo.

**Du fait de la significativité des résultats, cette deuxième analyse intermédiaire est considérée comme l'analyse finale de la survie globale.**

**Tableau 3. Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-3 – Population ITT - Analyse intermédiaire du 3 juin 2019 (considérée comme finale)**

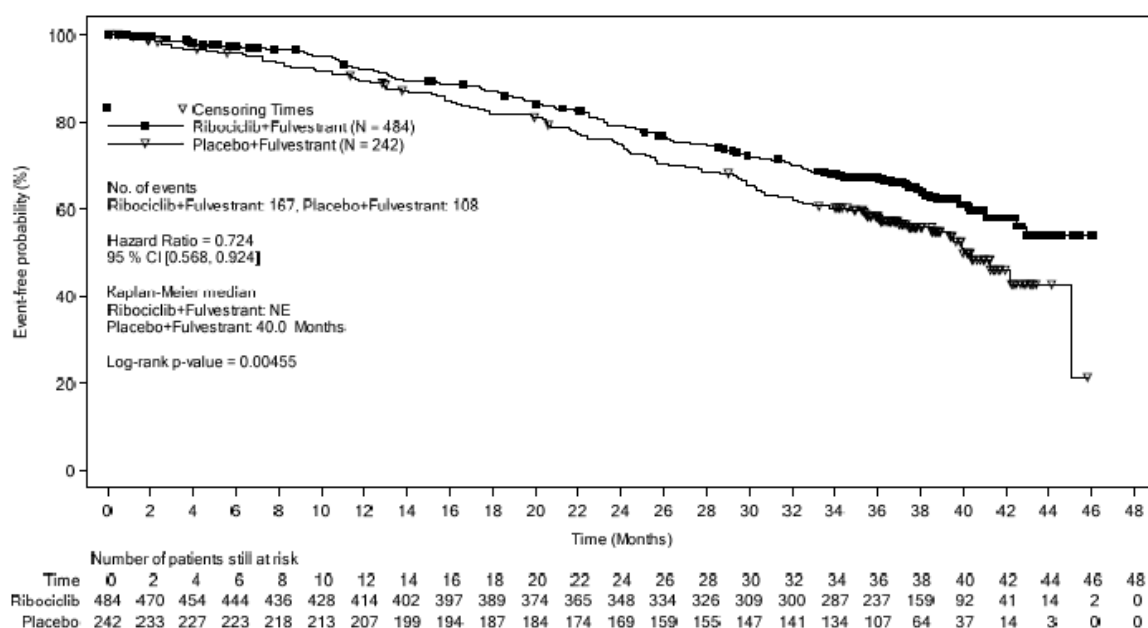
	Groupe fulvestrant + ribociclib (N=484)	Groupe fulvestrant + placebo (N=242)
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	317 (65,5)	134 (55,4)
Nombre de décès, n (%)	167 (34,5)	108 (44,6)
HR [IC 95%] p (test unilatéral)	<b>0,724</b> <b>[0,568 ; 0,924]</b> <b>0,00455, statistiquement significatif (&lt; 0,01129)</b>	
médiane de SG, (mois) [IC 95%*]	NA [42,5 ; NA]	40,0 [37,0 ; NA]
Taux de survie globale, % [IC 95%] :		
A 12 mois	92,1 [89,2 ; 94,2]	89,3 [84,6 ; 92,7]
A 18 mois	87,2 [83,8 ; 90,0]	81,9 [76,3 ; 86,3]
A 24 mois	79,1 [75,0 ; 82,6]	74,8 [68,7 ; 79,9]
A 30 mois	72,0 [67,5 ; 75,9]	65,5 [59,0 ; 71,3]

NA : non atteinte

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

<sup>13</sup> 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)





**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-3 – Population ITT - Analyse intermédiaire du 3 juin 2019 (considérée finale)**

Les résultats des analyses exploratoires en fonction des sous-groupes planifiés sont présentés à titre informatif en annexe.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible pour cette actualisation des résultats de l'étude MONALEESA-3.

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

- questionnaire QLQ-C30<sup>14</sup>, spécifique aux patients atteints de cancer,
- module du questionnaire spécifique aux douleurs cancéreuses BPI-SF<sup>15</sup>.

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

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'avait été prévue au protocole ; à cet égard, il est précisé dans l'EPAR<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> que les

<sup>14</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>15</sup> Le BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) est un questionnaire d'auto-évaluation des douleurs cancéreuses. Il est composé de 15 items et explore les principales dimensions de la douleur : l'intensité, le soulagement, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie de relation, la détresse psychologique.

données de qualité de vie ne peuvent être considérées pour déterminer le rapport bénéfice/risque ;

- aucun objectif n'avait 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'avaient pas été discutées *a priori*,
- des données étaient manquantes à l'inclusion et au cours de l'étude.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle n'avait pu être tirée des résultats.

## 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-3 portent sur 483 patientes du groupe fulvestrant + ribociclib et 241 du groupe fulvestrant + placebo. La durée médiane de traitement a été de 12,7 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 11,1 mois dans le groupe fulvestrant + placebo. La durée médiane de suivi de l'ensemble des patientes était de 20,4 mois.

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

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 479/483 patientes (99,2%) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 231/241 patientes (95,9%) dans le groupe fulvestrant + placebo.

A la date du 03/11/2017, les événements suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fulvestrant + ribociclib que dans le groupe fulvestrant + placebo :

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

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

Treize patientes (2,7%) du groupe fulvestrant + ribociclib et huit (3,3%) du groupe fulvestrant + placebo sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt (voir Tableau 4 pour les causes de décès sous traitement). Un décès a été jugé lié au traitement par ribociclib (syndrome de détresse respiratoire aiguë).

**Tableau 4 : Causes des décès sous traitement de l'étude MONALEESA-3**

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



<i>embolie pulmonaire</i>	1 (0,2)	1 (0,4)
<i>choc hémorragique</i>	1 (0,2)	0
<i>arythmie ventriculaire</i>	1 (0,2)	0

## ► Événements indésirables d'intérêt particulier

### Toxicité hématologique

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

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

### Allongement de l'intervalle QT

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

### Hépatotoxicité

Les événements d'hépatotoxicité ont été rapportés avec une fréquence supérieure dans le groupe fulvestrant + ribociclib (21,7% dont 12,8% de grades 3-4) par rapport au groupe fulvestrant + placebo (14,9% dont 5,4% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement une augmentation des ALAT (14,5% vs 4,6% des patientes) et une augmentation des ASAT (13,3% vs 4,6% des patientes). A noter que 6 cas (1,2%) (versus 1 cas soit 0,4% dans le groupe fulvestrant + placebo) répondant aux critères biochimiques de Hy's law<sup>16</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) ont été rapportés dans le groupe fulvestrant + ribociclib, dont 2 ont été confirmés comme cas de Hy's law et jugés reliés au traitement par l'investigateur. Aucun de ces événements n'a été fatal et les événements ont été résolus après l'arrêt du ribociclib.

### Infections

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

### **8.3.1.2 Nouvelles données**

Les nouvelles données sont issues de l'analyse du 3 juin 2019 avec un suivi médian de 39,4 mois, soit 19 mois de suivi additionnel par rapport aux données précédemment analysées par la Commission de la Transparence (analyse du 03 novembre 2017 ; avis CT 10/07/2019). Au 3 juin 2019, la durée médiane de traitement par ribociclib ou placebo a été de 15,8 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 12,0 mois dans le groupe fulvestrant + placebo.

La fréquence des EI, des EI de grade 3/4, des EI graves et 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.

<sup>16</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.

Au moins un EI a été observé chez 479/483 patientes (99,2%) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 231/241 patientes (95,9%) dans le groupe fulvestrant + placebo (inchangé par rapport à l'analyse initiale).

A la date du 03/06/2019, les fréquences des événements suivants ont été du même ordre que lors de l'analyse initiale et plus fréquemment rapportés dans le groupe fulvestrant + ribociclib que dans le groupe fulvestrant + placebo :

- EI conduisant à l'arrêt du traitement : 17,2% versus 6,2%, principalement en raison d'une toxicité hépatobiliaire avec augmentation des ALAT ou ASAT (7,5% dans le groupe fulvestrant + ribociclib versus 6,6% dans le groupe comparateur)
- EI graves : 33,3% versus 19,5% ; le plus fréquent a été la pneumonie (2,5% versus 0,8%)
- EI de grades  $\geq 3$  : 81,8% versus 34,4% ; notamment : neutropénie (44,8% versus 0,8%)
- EI nécessitant un traitement supplémentaire : 89,4% versus 80,9%.

Les événements indésirables rapportés chez plus de 20% des patientes et pour lesquels il y a un différentiel d'au moins 10% par rapport au groupe fulvestrant + placebo ont été : la neutropénie (56,7% versus 1,7%), les nausées (47,0% versus 30,7%), la diarrhée (32,3% versus 22,0%), les vomissements (28,4% versus 13,7%) et les constipations (25,9% versus 12,9%).

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

### **Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier :**

Dans l'ensemble, lors de l'analyse du 3 juin 2019, les incidences de survenue des EI d'intérêt particulier ont été similaires à celles de l'analyse initiale.

#### Toxicité hématologique

Les événements neutropéniques ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe fulvestrant + ribociclib (71,6% des patientes, dont 57,2% ont eu un EI de grades 3-4) que dans le groupe fulvestrant + placebo (2,9% dont 0,8% de grade 3-4).

Les événements anémiques, leucopéniques ou thrombocytopéniques ont également été rapportés plus fréquemment dans le groupe fulvestrant + ribociclib par rapport au groupe fulvestrant + placebo, avec globalement une proportion d'événements de grades 3-4 inférieure à 10%, à l'exception des événements leucopéniques.

#### Allongement de l'intervalle QT

Les allongements de l'intervalle QTc ont été rapportés chez 8,3% (dont 3,1% de grades 3-4) des patientes du groupe fulvestrant + ribociclib et chez 2,1% (dont 1,2% de grades 3-4) du groupe fulvestrant + placebo. Comme rapporté lors de l'analyse initiale, dans 1,7% des cas, il s'agissait d'un QTcF > 500 ms post-valeur initiale et dans 6,5% d'une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointe rapporté.

#### Hépatotoxicité

Les événements d'hépatotoxicité ont été rapportés avec une fréquence supérieure dans le groupe fulvestrant + ribociclib (23,6% dont 13,7% de grades 3-4) par rapport au groupe fulvestrant + placebo (17,4% dont 5,8% de grades 3-4). Ces événements étaient majoritairement une augmentation (>3xULN) des ALAT ou des ASAT (17,7% versus 8,3% des patientes).

Depuis l'analyse initiale, un nouveau cas répondant aux critères biochimiques de Hy's law<sup>16</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 fulvestrant + ribociclib, sans être confirmé comme cas de Hy's law et jugé lié au traitement par l'investigateur.

#### Infections

Les infections ont été rapportées avec une fréquence supérieure dans le groupe fulvestrant + ribociclib (57,8% dont 7,7% de grades 3-4) par rapport au groupe fulvestrant + placebo (44,4% dont 3,7% de grades 3-4).

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

<b>Risques importants identifiés</b>	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT Toxicité sur la reproduction
<b>Risques importants potentiels</b>	Toxicité rénale
<b>Informations manquantes</b>	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 juillet 2019.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis les données issues du PSUR n°5 couvrant la période du 13 mars 2019 au 12 septembre 2019. Deux nouveaux signaux ont été identifiés :

- Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie : effet de classe avec les inhibiteurs de CDK 4/6. La classification de cet effet comme un risque important potentiel de KISQALI et son intégration dans différentes rubriques du RCP sont en cours d'évaluation par l'EMA.
- Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) : basé sur un cas rapporté dans la littérature après la période couverte par le PSUR. Le RCP de KISQALI a été mis à jour pour inclure cet événement indésirable.

## 08.4 Données d'utilisation

Sans objet

## 08.5 Résumé & discussion

La demande de réévaluation du niveau d'ASMR sollicitée par le laboratoire pour KISQALI (ribociclib), objet du présent avis, porte sur le périmètre d'indication : en association au fulvestrant, chez les femmes 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 d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Ce périmètre d'indication, restreinte par rapport à l'indication d'AMM, correspond au périmètre remboursable défini par la Commission en 2019.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats actualisés au 3 juin 2019 de l'étude de phase III MONALEESA-3. 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, tous deux en association au fulvestrant. Cette étude a été réalisée chez 727 femmes ménopausées, n'ayant pas été traitées au stade avancé (79,2%) ou ayant déjà reçu une première ligne de traitement par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé (20,7%) [soit en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne du stade avancé] en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité de l'ajout du ribociclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 20,4 mois : la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant + placebo HR=0,59 IC<sub>95%</sub> [0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10<sup>-7</sup>.

La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé et, après un suivi médian de 20,4 mois, aucune différence statistiquement significative n'avait été démontrée lors de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (effectuée au même moment que l'analyse pour la survie sans progression, résultats présentés dans l'avis du 10 juillet 2019).

Dans une nouvelle analyse intermédiaire prévue au protocole, après un suivi médian de 39,4 mois (soit environ 3 ans), la supériorité de l'ajout du ribociclib a été démontrée sur la survie globale : un total de 275 décès a été rapporté, dont 167 (34,5 %) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et 108 (44,6 %) dans le groupe fulvestrant + placebo. Une réduction relative d'environ 28 % du risque de décès a été observée dans le groupe fulvestrant + ribociclib par rapport au groupe fulvestrant + placebo ; HR = 0,724 ; IC<sub>95%</sub> = [0,568 ; 0,924] ; p (test unilatéral) = 0,00455, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,01129 en test unilatéral). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ribociclib et elle était de 40,0 mois (IC<sub>95%</sub> = [37,0 ; NE]) dans le groupe fulvestrant + placebo.

A l'occasion de cette réévaluation, aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été transmise par le laboratoire. Pour rappel, la qualité de vie avait été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire, aucune conclusion formelle n'avait donc pu être tirée des résultats.

### ► Tolérance

Le profil de tolérance de ribociclib lors de cette nouvelle analyse de l'étude MONALEESA-3 a été cohérent avec celui décrit lors de la première analyse. Plus d'événements indésirables (EI) graves (33,3% versus 19,5%), d'EI de grade  $\geq 3$  (81,8% versus 34,4%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (17,2% versus 6,2%) ont été observés avec ribociclib qu'avec le placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés avec le ribociclib ont été les neutropénies (56,7% versus 1,7%).

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

- Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (en cours d'évaluation pour classification comme risque important potentiel) : effet de classe des inhibiteurs de CDK 4/6.
- Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) : basé sur un cas rapporté dans la littérature ayant fait l'objet d'une mise à jour du RCP de KISQALI.

### ► Discussion

Au total, chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé hormonodépendant et HER2-, non préalablement traité pour le stade avancé ou en deuxième ligne au stade avancé, l'ajout du ribociclib au fulvestrant s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport au fulvestrant seul (+ 7,7 mois) et 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 fulvestrant + 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.

Compte tenu :

- des nouvelles données d'efficacité issues de l'étude de phase III, randomisée en double aveugle MONALEESA-3 apportant la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de KISQALI (ribociclib) à une hormonothérapie par fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie seule en première ou deuxième ligne du stade avancé avec un gain absolu non quantifiable (médiane de survie globale non atteinte dans le groupe expérimental),
- de l'hétérogénéité des patientes incluses dans cette étude en termes de lignes de traitement reçues (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne),
- des données de tolérance cohérentes avec celles déjà décrites lors de l'examen initial, montrant un surcroît de toxicité avec notamment une fréquence d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  de 81,8% versus 34,4% avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité

hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée, avec des effets indésirables soulignés par les patients dans la contribution de l'association,

- et de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie,

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

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

## 08.6 Programme d'études

Type d'étude	Comparaison	Population	Soumission du rapport
<b>Etude AMALEE :</b> Etude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique	<u>Groupe 1</u> : ribociclib 400 mg + IANS <u>Groupe 2</u> : ribociclib 600 mg + IANS	- Femmes pré-ménopausées - Femmes ménopausées	Q3 2021
<b>Etude MAINTAIN :</b> Etude de phase II, randomisée, multicentrique (USA), en double aveugle et comparative, évaluant le ribociclib + fulvestrant après une progression par hormonothérapie + anti-CDK4/6	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + fulvestrant <u>Groupe 2</u> : placebo + fulvestrant	- Femmes ménopausées	Q4 2021
<b>Etude CLEE011A3201C :</b> Etude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique	<u>Groupe 1</u> : chimiothérapie <u>Groupe 2</u> : ribociclib + IANS + goséréline	- Femmes pré-ménopausées - Femmes ménopausées	Q4 2022
<b>Etude FACILE :</b> Etude de phase II, en ouvert, multicentrique (Italie), non comparative, évaluant la faisabilité de l'association ribociclib (en première ligne) et un IANS chez des patients âgés	<u>Groupe 1</u> : ribociclib + IANS + agoniste LHRH	- Femmes > 70 ans - Hommes > 70 ans	Q4 2025
<b>Etude RIBBIT :</b> Etude de phase III randomisée, ouverte, multicentrique (Allemagne), comparative, pour évaluer l'efficacité et la qualité de vie des patientes recevant du ribociclib + une hormonothérapie (IANS ou fulvestrant) ou une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement	<u>Cohorte A</u> : ribociclib + IANS ou fulvestrant <u>Cohorte B</u> : capécitabine + bevacizumab ou paclitaxel +/- bevacizumab	- Femmes pré-ménopausées - Femmes ménopausées	Q3 2026



## 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<sup>7,8,9</sup>.

Lorsque la tumeur est RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé dans les recommandations de pratique clinique<sup>8,9</sup>. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute d'une hormonothérapie adjuvante.

Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1<sup>ère</sup> ligne au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée<sup>8,9</sup>. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

Il convient de souligner que les données disponibles à l'appui des indications AMM de chacun des inhibiteurs des CDK 4/6 ne sont pas identiques (cf. Tableau 1 de l'avis). Par ailleurs, le schéma de prise des inhibiteurs des CDK 4/6 est variable : le ribociclib et le palbociclib doivent être pris une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, tandis que l'abémaciclib doit être pris de manière continue.

**Place de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes ménopausées, 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) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale, l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, selon les antécédents de traitement.

Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib), doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité.

En particulier, concernant KISQALI (ribociclib), ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance hépatique et cardiaque imposant les précautions d'emploi suivantes (cf. RCP de KISQALI) :

- réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué ;
- contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant le début du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué ;
- réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par KISQALI (ribociclib) puis surveillance de la fonction hépatique.

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

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de KISQALI (ribociclib) reste important chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► 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 (ribociclib) au fulvestrant est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, selon les antécédents de traitement (cf. rubrique 09).

#### 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 la réponse partielle au besoin identifié, avec un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, et sans impact démontré sur la qualité de vie à ce jour,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie,

KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant 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 en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

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 en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie et 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 (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (réduction relative du risque de décès de 28% ; HR = 0,724 ; IC95% [0,568 ; 0,924]) après un suivi médian de 39,4 mois, avec un gain absolu non quantifiable (médiane de survie globale de 40 mois dans le groupe fulvestrant seul et non atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant), dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne),

et malgré :

- un surcroît de toxicité avec notamment une fréquence d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  de 81,8% versus 34,4% 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 fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé HR+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez les femmes ménopausées.

## 010.3 Population cible

A l'occasion de cette réévaluation, le périmètre de remboursement défini par la Commission en 2019 n'est pas changé. Par conséquent et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée (cf. avis du 10 juillet 2019).

# 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

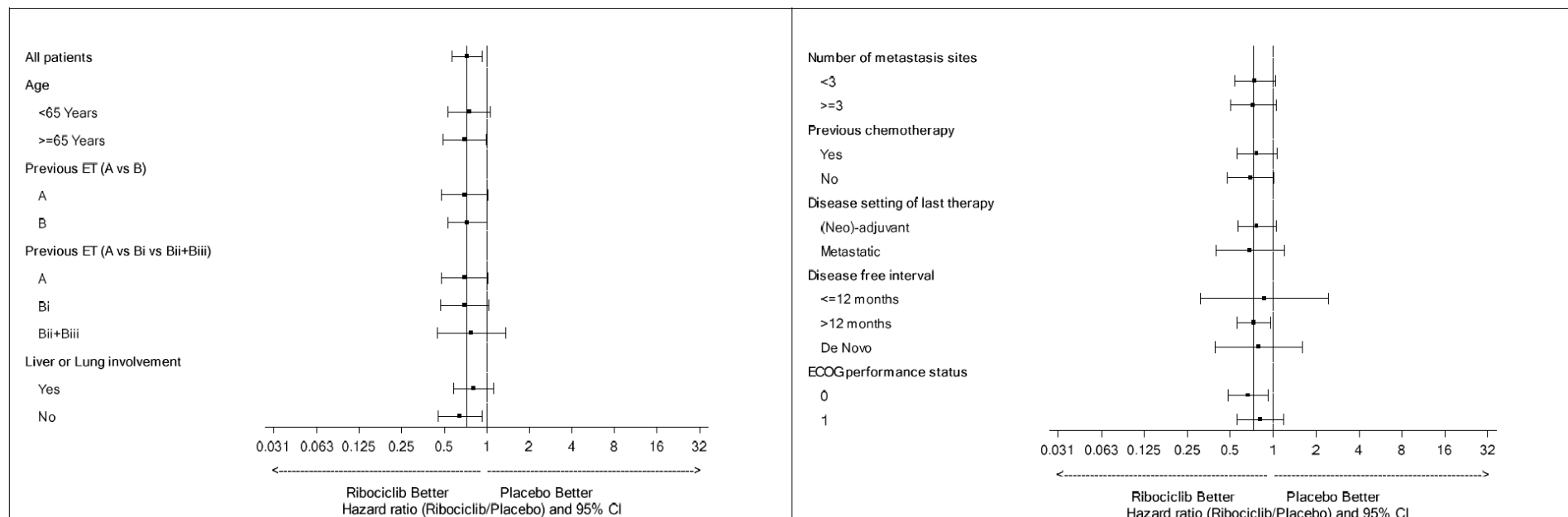
## ► Conditionnements

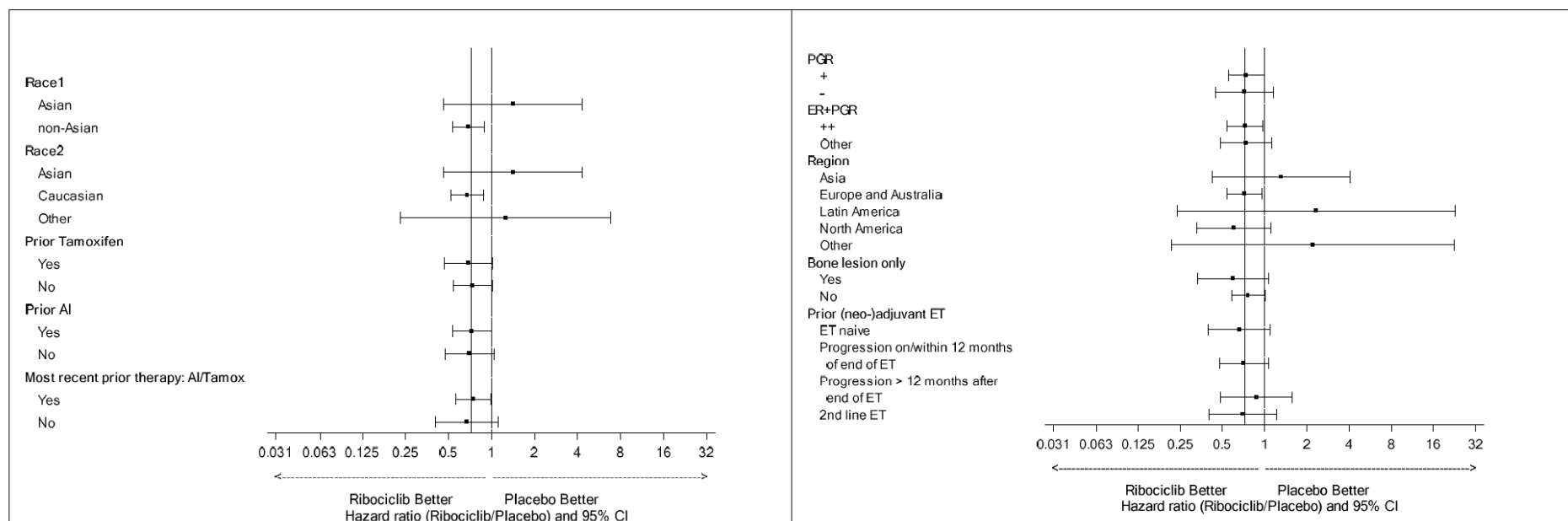
Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement : soit 21 comprimés de 200 mg par semaine sur la base du schéma posologique suivant : 3 comprimés par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant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

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 12 juin 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui : Association <i>Patients en réseau</i>
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	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)
<b>Demandeur</b>	NOVARTIS PHARMA SAS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	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-, 17/12/2018 élargissant les indications au traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique : - en association au fulvestrant (indication faisant l'objet du présent avis); - en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées (en pré ou périménopause).
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	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)
<b>Code ATC</b>	L01XE42

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## ► Résultats des analyses en sous-groupes de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-3 – Population ITT - Analyse intermédiaire du 3 juin 2019 (considérée finale)





Previous endocrine therapy (A vs B) is classified as the following using CRF data:

A) Treatment naïve for metastatic/advanced disease (aBC) include:

- Relapse >12 months after completion of (neo)adjuvant ET (endocrine therapy) with no subsequent treatment for aBC, OR
- De novo aBC (no prior exposure to ET).

B) Receiving up to 1 line ET for aBC include:

- Relapse on or within 12 months from completion of (neo) adjuvant ET, with no subsequent treatment for aBC, OR
- Relapse > 12 months from completion of (neo) adjuvant ET, and progression on or after subsequent ET for aBC, OR
- aBC at the time of diagnosis that progressed on or after ET for aBC with no prior (neo) adjuvant treatment for early disease.