

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

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

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

- ➔ **Cancer du sein**
- ➔ **Secteurs : Ville et Hôpital**

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de KISQALI (ribociclib) en association au létrazole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à 12 mois chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

**Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique par rapport au létrazole seul.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste une maladie quasiment incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes<sup>6</sup>.

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

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

Selon les recommandations les plus récentes de l'European Society for Medical Oncology<sup>7</sup> ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network<sup>8</sup> (NCCN) de 2021, l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6

(IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)) à un inhibiteur de l'aromatase est préconisé en première ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante. L'association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1ère ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante (NCCN). L'ESMO précise que cette alternative reste à privilégier seulement si un délai inférieur à 12 mois s'est écoulé depuis la dernière prise des anti-aromatases.

Le NCCN indique par ailleurs que les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens seuls (anastrozole ou létrazole) restent des alternatives de 1ère 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) et le traitement concomitant des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens au fulvestrant est aussi une possibilité thérapeutique.

Les dernières recommandations en date du réseau francilien de pathologie mammaire<sup>9</sup> et de l'American Society of Clinical Oncology<sup>10</sup> (ASCO) sont strictement comparables à celle de l'ESMO précitées.

L'ASCO précise cependant que le traitement par inhibiteur CDK 4-6 doit être limité aux patients n'ayant jamais été exposés à cette classe thérapeutique dans un contexte métastatique.

#### **Place du médicament :**

KISQALI (ribociclib) est un traitement de première intention du cancer du sein RH+ et HER2- localement avancé ou métastatique, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive de plus de 12 mois.

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation à la demande du laboratoire de l'ASMR
<b>Indication concernée</b>	<p>Dans un périmètre restreint de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>En association au létrazole</b> dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens (létrazole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</li> </ul>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la démonstration d'une supériorité du ribociclib sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé qui est la survie globale avec un gain médian de 12,5 mois (HR=0,765 [IC<sub>95%</sub> : [0,628 ; 0,932], p=0,004) dans une population de patientes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au stade avancé (34 % de novo et 66 % en rechute tardive dans un délai supérieur à 12 mois) ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et un risque d'allongement de l'espace QT ;</li> <li>– un surcroit de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades 3 et 4 (71,6% versus 39,1% et 17,4% versus 3,3%) ;</li> <li>– l'absence de données robustes de qualité de vie ;</li> <li>– un nombre de perdues de vue substantiel mais équilibré dans les deux groupes durant les 24 premiers mois,</li> </ul> <p><b>la Commission considère que KISQALI (ribociclib) en association au létrazole apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus létrazole seul dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à 12 mois chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</b></p>
<b>ISP</b>	KISQALI (ribociclib) en association au létrazole n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KISQALI (ribociclib) est un traitement de première intention du cancer du sein RH+ et HER2- localement avancé ou métastatique, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive de plus de 12 mois.
<b>Population cible</b>	A l'occasion de cette réévaluation, le périmètre de remboursement défini par la Commission en 2018 n'est pas modifié. Par conséquent, et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée et reste estimée entre 1 529 et 2 739 patientes ménopausées (cf. avis du 31 janvier 2018).

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>5</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>8</b>
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>10</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>10</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>11</b>
8.1 Efficacité	11
8.2 Qualité de vie	14
8.3 Tolérance	14
8.4 Résumé & discussion	17
8.5 Programme d'études	18
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>19</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>20</b>
10.1 Service Médical Rendu	20
<b>11. Amélioration du Service Médical Rendu</b>	<b>21</b>
11.1 Population cible	22
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>23</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

## 1. Contexte

Dans son avis d'inscription du 31 janvier 2018<sup>1</sup>, la Commission avait octroyé à KISQALI (ribociclib), en ajout au létrazole :

- un SMR important et une ASMR V par rapport au létrazole seul dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé et 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 et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- un SMR insuffisant en cas d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

A note que la Commission avait aussi évalué dans cet avis de 2018 l'association à d'autres inhibiteurs de l'aromatase (l'anastrozole ou l'exemestane) et avait accordé un SMR insuffisant.

La présente demande de réévaluation concerne uniquement l'indication de **l'association au létrazole** dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé et 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 et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude MONALEESA-2.

## 2. Indications

### Indication de l'AMM :

« KISQALI est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

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

### Indication concernée par la réévaluation :

« **KISQALI en association au létrazole dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées non prétraitées pour leur maladie au stade avancé et 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 et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.** »

## 3. Posologie

Cf. RCP

---

1 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à KISQALI (Ribociclib) en date du 31 janvier 2018

## 4. Besoin médical

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers survenant chez la femme, avec 58 459 nouveaux cas estimés et un âge médian au diagnostic de 63 ans en 2018<sup>2,3</sup>. Bien que son incidence diminue depuis 2005, il reste au 1<sup>er</sup> rang des causes de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès estimés en 2018<sup>4,5</sup>.

Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Le cancer du sein se distingue en gravité et en prise en charge suivant la présence ou non des récepteurs hormonaux et récepteurs HER-2.

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes<sup>6</sup>.

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

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

Selon les recommandations les plus récentes de l'*European Society for Medical Oncology*<sup>7</sup> (ESMO) et du *National Comprehensive Cancer Network*<sup>8</sup> (NCCN) de 2021, l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)) à un inhibiteur de l'aromatase est préconisé en première ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante. L'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 (NCCN). L'ESMO précise que cette alternative reste à privilégier seulement si un délai inférieur à 12 mois s'est écoulé depuis la dernière prise des anti-aromatases.

Le NCCN indique par ailleurs que les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens seuls (anastrozole ou létrazole) restent des alternatives de 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) et le traitement concomitant des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens au fulvestrant est aussi une possibilité thérapeutique.

2 SPF. « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ».

3 Le cancer du sein : points clés - Cancer du sein (e-cancer.fr)

4 INCA - Les cancers en France (e-cancer.fr).

5 Koczkodaj, Paweł, Urszula Sulkowska, Joanna Gotlib, et Marta Mańczuk. « Breast Cancer Mortality Trends in Europe among Women in Perimenopausal and Postmenopausal Age (45+) ». Archives of Medical Science: AMS 16, no 1 (2020): 146-56.

6 Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». Seminars in Oncology 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

7 Gennari, A., F. André, C. H. Barrios, J. Cortés, E. de Azambuja, A. DeMichele, R. Dent, et al. « ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer ». Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 32, no 12 (décembre 2021): 1475-95.

8 Gradishar, William J., Meena S. Moran, Jame Abraham, Rebecca Aft, Doreen Agnese, Kimberly H. Allison, Bethany Anderson, et al. « Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ». Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 20, no 6 (juin 2022): 691-722.

Les dernières recommandations en date du réseau francilien de pathologie mammaire<sup>9</sup> et de l'*American society of clinical oncology*<sup>10</sup> (ASCO) sont strictement comparables à celle de l'ESMO précitées.

L'ASCO précise cependant que le traitement par inhibiteur CDK 4-6 doit être limité aux patients n'ayant jamais été exposés à cette classe thérapeutique dans un contexte métastatique.

Sur la base des précédents résultats disponibles, la Commission de la Transparence avait souligné dans son avis du 31 janvier 2018<sup>1</sup> que l'ajout systématique d'un inhibiteur de CDK4/6 au létrazole en première ligne métastatique était « questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroit d'événements indésirables », soulignant ainsi la nécessité de données supplémentaires de survie globale dans cette indication.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, dont l'efficacité a été démontrée en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie sans bénéfice en survie globale à ce jour, 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 HR+/HER2- localement avancé ou métastatique par les alternatives disponibles utilisées en association à inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (VERZENIOS [abémaciclib] et IBRANCE [palbociclib]).

---

9Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

10 Burstein, Harold J., Mark R. Somerfield, Debra L. Barton, Ali Dorris, Lesley J. Fallowfield, Dharamvir Jain, Stephen R. D. Johnston, et al. « Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer : ASCO Guideline Update ». Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 39, no 35 (10 décembre 2021): 3959-77.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

### – Périmètre du remboursement sollicité par le laboratoire < périmètre de l'AMM

Les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) sont les traitements recommandés chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans les situations suivantes :

- en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé,
- ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans maladie de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante).

A la date de la réalisation de l'étude pivot MONALEESA-2, les comparateurs cliniquement pertinents étaient les inhibiteurs de l'aromatase seuls. Depuis l'intégration des anti CDK 4-6 en première ligne, la monothérapie par inhibiteur d'aromatase n'est plus le standard.

Ainsi, il ne sera mentionné à titre de comparateur, en association à un inhibiteur de l'aromatase, uniquement les inhibiteurs anti CKD4-6 (considérés comme le nouveau standard depuis la dernière évaluation).

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
IBRANCE (Palbociclib) Pfizer	Oui	IBRANCE est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) : en association avec un inhibiteur de l'aromatase [...]	20/03/2019 (Réévaluation)  03/05/2017 (Inscription)	Important en association au létrazole chez les femmes ménopausées sans 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 (létrazole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents  Insuffisant dans les autres cas	En association au létrazole : ASMR IV par rapport au létrazole seul en 1ère ligne métastatique.  En association à l'anastrozole ou à l'exémestane : Sans objet	Oui
VERZENIOS (abémaciclib)	Oui	VERZENIOS est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein loca-	12/12/2018 Inscription	Important chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à	En association au létrazole ou à l'anastrozole : ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui

Lilly France

lement 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 [...]

court terme en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en 1ère 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

En association à l'exémestane : sans objet

Insuffisant dans les autres cas

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### Conclusion

Dans le périmètre de réévaluation, les CCP de KISQALI (ribociclib) sont IBRANCE (palbociclib) en association au létrozole (FEMARA) et VERZENIOS (abémaciclib) en association au létrozole (FEMARA).

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité KISQALI (ribociclib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *KISQALI is a kinase inhibitor indicated in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer* »<sup>11</sup>

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

## 7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis <b>(Motif de la demande)</b>	31 janvier 2018 (Inscription)
Indication	Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrazole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	V dans la stratégie thérapeutique
Place dans la stratégie thérapeutique	KISQALI (Ribociclib) est une option de traitement en 1ère ligne métastatique du cancer du sein RH + et HER2-, dans deux situations (conformément aux critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude MONALEESA-2) : lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive.

11 Research, Center for Drug Evaluation and. « Ribociclib (Kisqali) ». FDA, 2 septembre 2019. <https://www.fda.gov/drugs-resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>

## 8. Analyse des données disponibles

### 8.1 Efficacité

#### 8.1.1 Étude MONALEESA-2

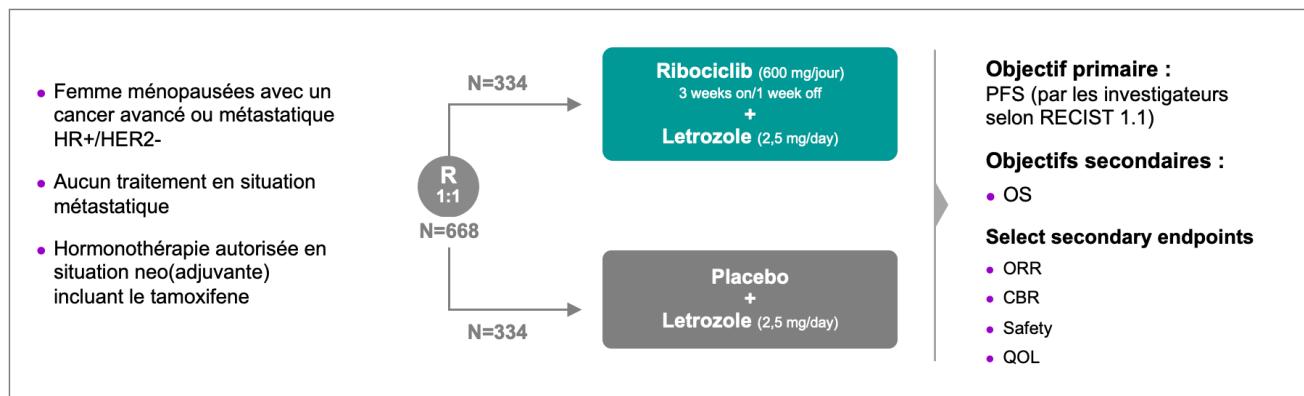


Figure 1 : Schéma de l'étude MONALEESA-2

OS : survie globale, ORR : taux de réponse objective, CBR : taux de bénéfice clinique, safety : tolérance, QOL : qualité de vie

Pour rappel, l'étude MONALEESA-2 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer la supériorité du ribociclib 600 mg par jour pendant 21 jours, par cycle de 28 jours comparé au placebo, tous deux en association au létrazole, dans l'indication de la présente réévaluation.

Les inclusions ont eu lieu à partir du 17 Décembre 2013.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression de la maladie évaluée par l'investigateur, et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès de la patiente (toutes causes confondues).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie globale évaluée par l'investigateur et défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès de la patiente (toutes causes confondues).

Un maximum de 4 analyses intermédiaires de la survie globale était prévu au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce alpha selon la méthode de Lan De-mets/O'Brien-Fleming.

Au total, l'analyse finale pour le critère de survie globale (analyse faisant l'objet de la présente demande) a été réalisée après l'observation de 400 décès.

#### 8.1.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 31/01/2018<sup>1</sup>)

« La supériorité de l'ajout du ribociclib au létrazole par rapport au létrazole seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors d'une analyse intermédiaire : HR=0,56 IC95% [0,43 ; 0,72] ; p=3,29x10-6 (inférieur au seuil prévu de 1,29x10-5 pour l'analyse intermédiaire) avec une médiane de survie sans progression non atteinte (IC95% [19,3 ; NA]) dans le groupe létrazole + ribociclib et de 14,7 mois (IC95% [13,0 ; 16,5]) dans le groupe létrazole + placebo. Conformément au protocole, cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse finale. Considérant notamment l'analyse de sensibilité réalisée à partir de la lecture

faite par les investigateurs, ce résultat est considéré comme étant peu robuste. Avec un suivi supplémentaire de 11,1 mois, la médiane de survie sans progression a été de 25,3 mois dans le groupe létrazole + ribociclib et de 16 mois dans le groupe létrazole + placebo, HR=0,57 IC95% [0,46 ; 0,70] ; p=9,63x10-8 (inférieur au seuil prévu de 0,02499 pour l'analyse finale).

Il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) entre les deux groupes lors des deux premières analyses intermédiaires (NS).

L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère l'absence de différence entre les deux groupes (questionnaire QLQC30). Le rapport final de cette étude est prévu fin 2021. Des données concernant la recherche de marqueurs prédictifs de réponse et le mécanisme de résistance seront fournies. »

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, 668 patientes (334 dans chaque groupe) ont été randomisées dans l'étude :

- 334 dans le groupe ribociclib + létrazole
- 334 dans le groupe placebo + létrazole

### → Principales caractéristiques des patients

Pour rappel, toutes les femmes étaient ménopausées avec un âge médian de 62 ans et une répartition par classe d'âge proche dans les 2 groupes (56 % de moins de 65 ans et 44 % de plus de 65 ans). Les récepteurs hormonaux étaient exprimés dans les tumeurs de toutes les patientes. La quasi-totalité des patientes (99,4%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique).

Le délai de survenue de la maladie était comparable dans les 2 groupes avec un diagnostic *de novo* dans 34 % des cas, et en rechute tardive dans 66 % des cas (dont 59 % à plus de 24 mois et 3,2 % à moins de 12 mois). La répartition des traitements antérieurement reçus était similaire entre les deux groupes avec approximativement 44 % une chimiothérapie et 52 % une hormonothérapie (dont tamoxifène avec plus de 40 %, puis 13 % anastrozole).

### 8.1.3 Nouvelles données versées au dossier

Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation correspondent à l'**analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé)** prévue au protocole après la survenue de 400 décès (analyse du 10 juin 2021, date de l'extraction de base), dans la population ITT.

Au 10 juin 2021, après un suivi médian de 79,7 mois, un total de 400 décès a été rapporté, dont 181 (54,2%) dans le groupe létrazole + ribociclib et 219 (65,6%) dans le groupe létrazole + placebo.

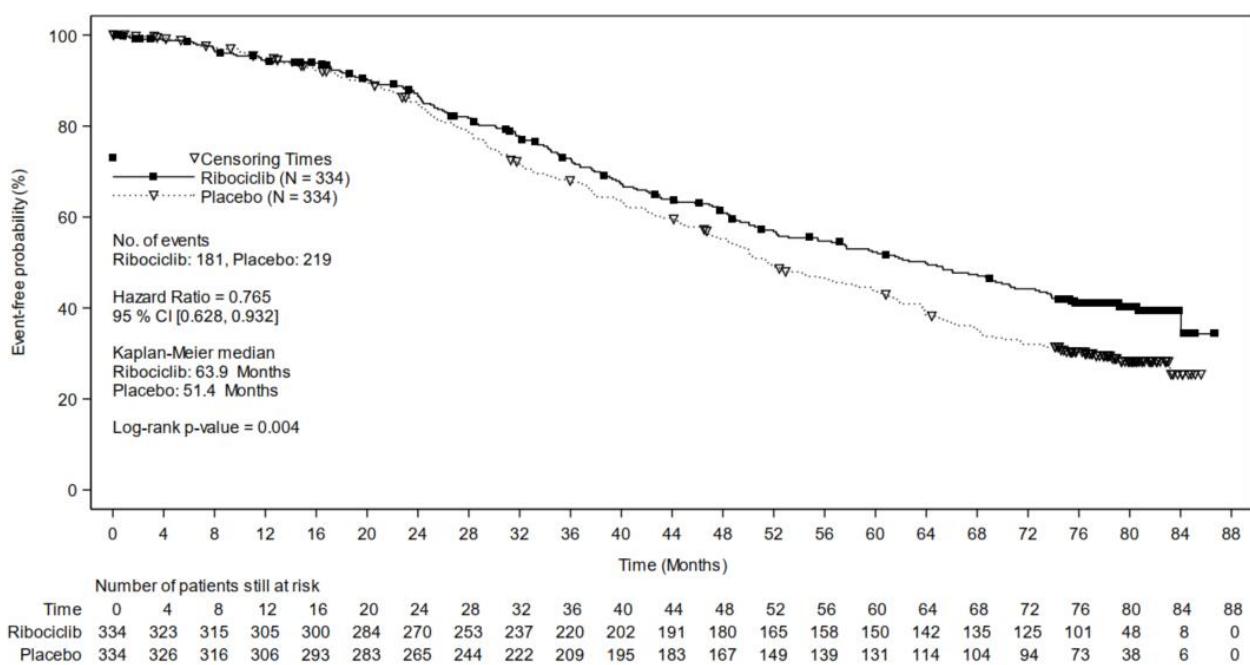
**La supériorité de l'ajout de ribociclib au létrazole a été démontrée en termes de survie globale avec une réduction statistiquement significative du risque de décès de 23,5% par rapport au groupe létrazole + placebo (HR=0,765 ; IC95% [0,628; 0,932] ; p=0,00412) et un gain sur la médiane de survie globale de 12,5 mois (63,9 mois versus 51,4 mois).**

---

12 En accord avec la procédure de dépense de l'alpha d'O'Brien Fleming, le seuil de significativité pour l'analyse était fixé à 0,0219

Tableau 1 : Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-2 – Population ITT – Analyse finale du 10 juin 2021

	létrozole + ribociclib N = 334	létrozole + placebo N = 334
Nombre de décès, n (%)	181 (54,2)	219 (65,6)
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	153 (45,8)	115 (34,4)
HR [IC95%] p (test unilateral)	0,765 [0,628 ; 0,932] 0,004 (seuil statistique <0,0219)	
Médiane de OS, (mois) [IC95%]	63,9 [52,4 ; 71,0]	51,4 [47,2 ; 59,7]



- Log-rank test and Cox PH model are stratified by liver and/or lung metastasis status as per IRT.

- One sided P-value is obtained from stratified log rank test.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONALEESA-2 – Population ITT - Analyse finale du 10 juin 2021

Il est à noter que les courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale ne se séparent qu'à partir du 24<sup>ème</sup> mois de traitement.

Aucun cross-over n'était prévu au protocole. Un recours ultérieur<sup>13</sup> à un inhibiteur de CDK4/6 (pas nécessairement le 1er traitement suivant au traitement à l'étude) était possible, au choix de l'investigateur: le palbociclib, le ribociclib ou l'abemaciclib étaient utilisés après l'arrêt du traitement à l'étude respectivement chez 14,7%, 4,2% et 2,4% des patientes dans le groupe létrozole + ribociclib, soit dans

13 Pas de cross over ni de levée d'aveugle (respect de la méthodologie). Néanmoins, ou en raison d'une potentielle perte de chance des patientes, les prescripteurs avaient la possibilité de prescrire de façon ultérieure un inhibiteur de CDK4/6 quel qu'il soit (dont le ribociclib)

des proportions moindres que dans le groupe létrazole seul (respectivement 29,9%, 1,8% et 3,6% des patientes).

Des analyses en sous-groupes selon les caractéristiques des patientes ainsi que l'histoire de leur maladie ont été réalisées. Les résultats ne seront pas décrits du fait de leur statut exploratoire.

## 8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MONALEESA-2 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 non spécifique au cancer du sein et du questionnaire EORTC QLQ-BR23 spécifique au cancer du sein. Cependant, les résultats étant exploratoires, ils ne seront pas traités ici.

## 8.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 30/01/2018)

« D'après les données de tolérance recueillies jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement et disponibles avec un suivi médian d'environ 15,3 mois, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe létrazole + ribociclib que dans le groupe létrazole seul, notamment : - les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 15% versus 3%, - les événements indésirables de grades ≥ 3 : 81,2% versus 32,7% ; principalement : neutropénie (48,2% versus 0,6%), hypertension (9,9% versus 9,9%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (15% versus 2,4%), - les événements indésirables nécessitant une interruption de dose (71,3% versus 14,8%) ou une réduction de dose (44,6% versus 3%). Les risques importants identifiés au PGR sont la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et la toxicité cardiaque avec l'allongement du QT. La Commission relève que seule la myélosuppression est identifiée comme risque important dans le PGR du palbociclib (IBRANCE) ».

#### 8.3.1.2 Étude MONALEESA-2

A la date du gel de la base du 10 juin 2021, la durée médiane de traitement était plus longue de 6,1 mois dans le groupe létrazole + ribociclib que dans le groupe létrazole seul (en médiane 20,2 mois versus 14,1 mois).

La majorité des patientes a rapporté au moins un EI (événement indésirable) dans les deux groupes de traitement (plus de 97% des patients) avec en particulier :

- un EI de grade 3 (71,6% dans le groupe létrazole + ribociclib versus 39,1% dans le groupe létrazole + placebo) ou de grade 4 (17,4% versus 3,3%),
- un EI grave (EIG) (32,0% versus 18,5% des patientes),
- un EI conduisant à l'arrêt du traitement (20,4% versus 4,5%).

Les EI de grade 3 ou 4 rapportés les plus fréquemment ( $\geq 10\%$  des patientes) dans le groupe létrazole + ribociclib et pour lesquels il était observé un différentiel d'au moins 10% avec le groupe létrazole + placebo correspondaient à des signes d'hématotoxicité : neutropénie (respectivement 52,1% versus 0,9%), diminution des neutrophiles (18,3% versus 0,9%**Erreur ! Signet non défini.**) et diminution des leucocytes (13,8% versus 0,6%**Erreur ! Signet non défini.**).

Les décès étaient moins fréquents dans le groupe létrazole + ribociclib, comparé au groupe létrazole + placebo (53,9% versus 65,2%). On note cependant deux décès qui peuvent être imputable au traitement (une mort subite et une détresse respiratoire sur fibrose pulmonaire). Le cas de mort subite avait déjà figuré dans l'avis rendu en 2018.

### Evénements indésirables d'intérêt particulier :

Plusieurs EI d'intérêt particulier ont été analysés. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**EI d'intérêt particulier - Étude MONALEESA-2 - Population de Tolérance - Analyse finale du 10 juin 2021, quelle que soit la causalité.**

	létrozole + ribociclib N = 334 n (%)	létrozole + placebo N = 330 n (%)
<b>EI hématologiques</b>		
Anémie	81 (24,3)	25 (7,6)
Leucopénie	127 (38,0)	21 (6,4)
Neutropénie	259 (77,5)	20 (6,1)
Neutropénie fébrile	4 (1,2)	0 (0)
Thrombopénie	36 (10,8)	3 (0,9)
Autre	2 (0,6)	0 (0)
<b>Hépatotoxicité</b>	103 (30,8)	57 (17,3)
<b>Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie inflammatoire</b>	6 (1,8)	3 (0,9)
<b>Infections</b>	202 (60,5)	172 (52,1)
<b>Allongement de l'intervalle QT</b>	32 (9,6)	14 (4,2)
<b>Toxicité rénale</b>	45 (13,5)	16 (4,8)
<b>Toxicité sur la reproduction</b>	4 (1,2)	5 (1,5)

A la date du 10 juin 2021, avec un suivi à plus long terme, aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

#### 8.3.1.3 Étude ComplEEMent

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, non comparative ayant évalué la tolérance du ribociclib en association au létrazole chez les hommes et les femmes pré/périménopausées et ménopausées atteints d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- et naïfs de traitement hormonal au stade avancé.

La population de l'étude n'est pas superposable à la population concernée par la présente réévaluation en termes de profil des patients.

Les résultats ne seront pas décrits, mais suggèrent un profil de tolérance déjà connu de KISQALI (ribociclib), notamment marqué par une hématotoxicité, une hépatotoxicité, un risque d'allongement du QTc, des cas de pneumopathie et maladie pulmonaire interstitielle.

### **8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le résumé des risques du PGR de KISQALI (ribociclib) version 4.2 du 3 Juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hématotoxicité</li><li>- Toxicité hépatobiliaire</li><li>- Allongement de l'intervalle QT</li><li>- Toxicité sur la reproduction</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicité rénale</li><li>- Maladie pulmonaire interstitielle /pneumopathie</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tolérance chez les patients d'origine japonaise</li><li>- Tolérance chez les hommes</li><li>- Utilisation à long terme</li></ul>

### **8.3.3 Données issues des PSUR**

#### **→ Données issues du PSUR 6 couvrant la période du 13 septembre 2019 au 12 mars 2020**

Un nouveau signal (syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) a été ouvert en septembre 2019 sur la base d'un cas rapporté dans la littérature et clos pendant la période couverte par ce PSUR en octobre 2019. À la suite de ce signal, le RCP a été modifié pour intégrer ce risque en sections 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables ».

#### **→ Données issues du PSUR 7 couvrant la période du 13 mars 2020 au 12 mars 2021**

Au total, 2 signaux ont été ouverts pendant la période de référence de ce PSUR, qui furent finalement réfutés puis clos :

- développement de cancers de la thyroïde et de l'endomètre/col de l'utérus chez le rat suite aux résultats d'une étude de carcinogénèse dans le cadre du programme de développement du ribociclib. Après une analyse de la littérature, il a été conclu à l'absence de lien chez l'Homme entre le développement de cancers de la thyroïde et de l'endomètre/col de l'utérus et l'utilisation du ribociclib. Les données pré clinique de carcinogénèse ont été intégrées dans la section 5.3 du RCP ;
- le second signal avait été ouvert suite à une demande d'information de la Food and Drug Administration (FDA) du 6 janvier 2021 concernant le nouveau risque de second cancer primitif associé au ribociclib. La FDA a classé ce signal comme risque potentiel pour l'ensemble de la classe des inhibiteurs de CDK4/6. Après une analyse de l'ensemble des données de tolérance disponibles, aucun lien avec ribociclib n'a été retrouvé. Une surveillance de ce signal est réalisée à travers des activités de pharmacovigilance de routine.

### **8.3.4 Données issues du RCP**

Il n'y a pas eu de modification des sections 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP depuis la dernière évaluation de KISQALI par la Commission de la Transparence (avis du 2 décembre 2020).

Les seules modifications mineures du RCP de KISQALI depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence concernent la section 5.3 « Données de sécurité préclinique » avec l'ajout d'informations concernant la carcinogénèse.

## 8.4 Résumé & discussion

La réévaluation de KISQALI (ribociclib) à la demande du laboratoire repose sur des données actualisées de la survie globale de l'étude MONALEESA-2 précédemment évaluée par la Commission en date du 31 Janvier 2018.

Le nombre de patientes incluses était de 668 (334 dans le groupe létrazole + ribociclib et 334 dans le groupe létrazole + placebo) avec des critères d'inclusion correspondant à l'indication de la réévaluation.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité de l'ajout du ribociclib au létrazole par rapport au létrazole seul a été démontrée sur la survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors d'une analyse intermédiaire finalement considérée comme analyse finale :  $HR=0,56$  IC<sub>95%</sub> [0,43 ; 0,72] ;  $p=3,29\times 10^{-6}$  (inférieur au seuil prévu de  $1,29\times 10^{-5}$  pour l'analyse intermédiaire) avec une médiane de survie sans progression non atteinte (IC<sub>95%</sub> [19,3 ; NA]) dans le groupe létrazole + ribociclib et de 14,7 mois (IC<sub>95%</sub> [13,0 ; 16,5]) dans le groupe létrazole + placebo.

L'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) était prévue après l'observation de 400 décès, ce qui permettait d'obtenir une puissance  $> 90\%$ . Cette analyse a été réalisée le 10/06/2021 (suivi médian 79,7 mois).

**À cette date, la supériorité de l'ajout du ribociclib au létrazole a été démontrée ( $HR=0,765$  ; IC<sub>95%</sub> [0,628 ; 0,932] ;  $p=0,004$ ) avec une médiane de survie globale de 63,9 mois versus 51,4 mois, soit un gain absolu de 12,5 mois.**

La qualité de vie était exploratoire et on ne peut donc pas tirer de conclusion sur ce critère.

### → Tolérance

La proportion de patientes ayant un événement indésirable (EI) a été plus fréquente dans le groupe ribociclib versus létrazole seul :

- EI de grade 3 (71,6% versus 39,1%) ou de grade 4 (17,4% versus 3,3%),
- EI grave (32,0% versus 18,5% des patientes),
- EI conduisant à l'arrêt du traitement (20,4% versus 4,5%).

Il y a eu deux décès pouvant être imputables au traitement (une mort subite et une détresse respiratoire sur fibrose pulmonaire).

Aucun nouveau signal autre que ceux déjà connus pour KISQALI (ribociclib) n'a été mis en évidence.

### → Discussion

La supériorité de KISQALI (ribociclib) a été démontrée sur la survie sans progression et également, au vu des nouvelles données, sur la survie globale, critère secondaire hiérarchisé (gain absolu 12,5 mois).

D'un point de vue méthodologique, on observe un effet retardé du traitement après 24 mois. Un test de non-proportionnalité a été réalisé et ne permet pas de rejeter l'hypothèse de proportionnalité des risques. On peut noter également un nombre substantiel mais équilibré entre les deux groupes de perdues de vue dans les 24 premiers mois, pouvant entraîner un potentiel biais dans l'estimation de l'effet en survie si ces censures étaient informatives.

Une augmentation de la toxicité du traitement dans le groupe ribociclib par rapport à l'hormonothérapie seule a été retrouvée (grades ≥ 3 et événements graves). Aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

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

## 8.5 Programme d'études

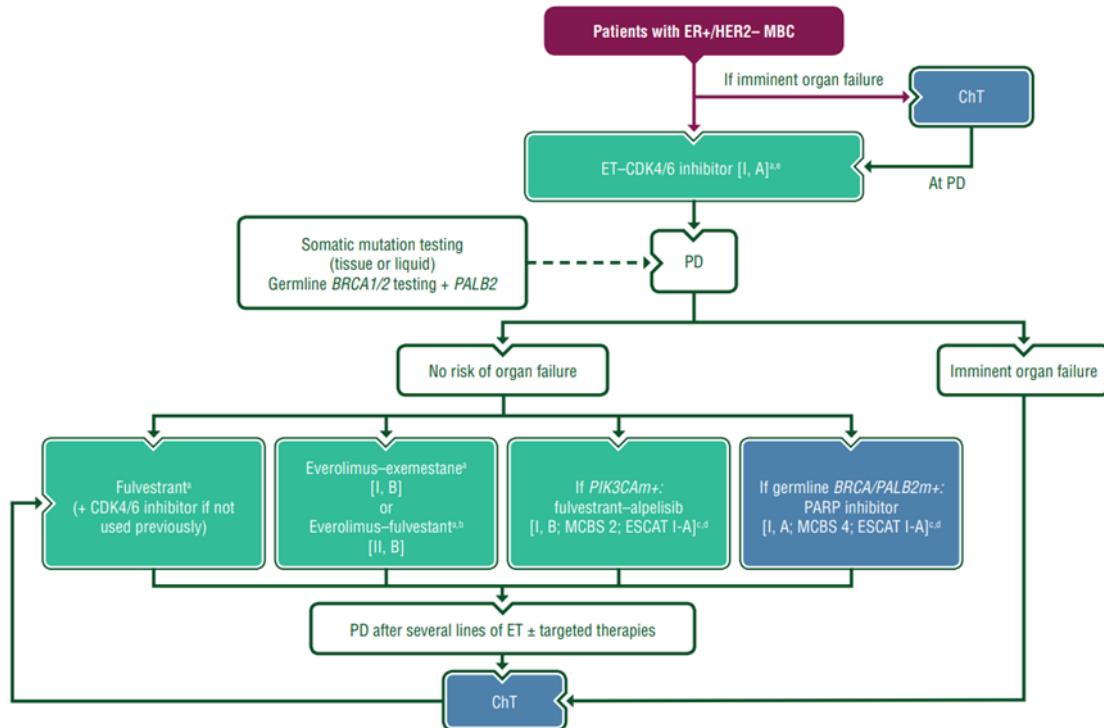
### 8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Une étude en vie réelle (nationale, multicentrique, prospective et non interventionnelle), RosaLEE, est prévue dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation. Les données seront disponibles fin 2024.

### 8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif.</b>		
<b>Etude NATALEE</b>	Essai de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du ribociclib associé à un traitement endocrinien en tant que traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs.	Q4 2022
<b>Neuroblastome pédiatrique en rechute et autres tumeurs solides</b>		
<b>Etude TOTEM</b>	Étude multicentrique de phase I/II visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib (LEE011) en association avec le topotécan et le te-mozolamide (TOTEM) chez des patients pédiatriques atteints de neuroblastome récidivant ou réfractaire et d'autres tumeurs solides	Fin 2027

## 9. Place dans la stratégie thérapeutique



AI, aromatase inhibiteur; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4 and 6; ChT, chimiothérapie; ET, thérapie endocrinienne; PD, maladie progressive;

Figure 3 Schéma de la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé et métastatique (source : ESMO 2021)

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste une maladie quasiment incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes<sup>6</sup>.

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

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

**Selon les recommandations les plus récentes de l'European Society for Medical Oncology<sup>7</sup> (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network<sup>8</sup> (NCCN) de 2021, l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)) à un inhibiteur de l'aromatase est préconisé en première ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.** L'association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1ère ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante (NCCN). L'ESMO précise que cette alternative reste à privilégier seulement si un délai inférieur à 12 mois s'est écoulé depuis la dernière prise des anti-aromatases.

Le NCCN indique par ailleurs que les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens seuls (anastrozole ou létrazole) restent des alternatives de 1ère 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) et le traitement concomitant des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens au fulvestrant est aussi une possibilité thérapeutique.

Les dernières recommandations en date du réseau francilien de pathologie mammaire<sup>9</sup> et de l'American society of clinical oncology<sup>10</sup> (ASCO) sont strictement comparables à celle de l'ESMO précitées.

L'ASCO précise cependant que le traitement doit être limité aux patients n'ayant jamais été exposés à des inhibiteurs de CDK4/6 dans un contexte métastatique.

### **Place de KISQALI dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu d'une démonstration d'une supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au létrazole par rapport au létrazole seul en termes de survie globale, l'association de KISQALI (ribociclib) au létrazole est l'option de traitement à privilégier par rapport au létrazole 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, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive de plus de 12 mois.

Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6 à utiliser en association au létrazole entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib), doit notamment prendre en compte le niveau de preuve en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité. En particulier, à ce jour, seul KISQALI (ribociclib) parmi les anti-CDK4-6 a démontré un gain en survie globale par rapport à une monothérapie par inhibiteur de l'aromatase<sup>14,15,16</sup>. Par ailleurs, le profil de tolérance hépatique et cardiaque doit être pris en compte avant la mise en route de ce traitement (cf. RCP section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**KISQALI (ribociclib) est un traitement de première intention du cancer du sein RH+ et HER2- localement avancé ou métastatique, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive de plus de 12 mois.**

## **10. Conclusions de la Commission**

### **10.1 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.
- ➔ Chez les femmes ménopausées, le rapport efficacité/effets indésirables de l'association du ribociclib est important en association au létrazole en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou en cas de rechute tardive de plus de 12 mois.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.

---

14 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à IBRANCE (Palbociclib) en date du 12 décembre 2018

15 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VERZENIOS (Abémaciclib) en date du 20 mars 201

16 Finn, Richard S., Hope S. Rugo, Veronique C Dieras, Nadia Harbeck, Seock-Ah Im, Karen A. Gelmon, Janice Maria Walshe, et al. « Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. » Journal of Clinical Oncology 40, no 17\_suppl (10 juin 2022) : LBA1003-LBA1003

- ➔ Chez les femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, l'association du ribociclib au létrazole est une option de traitement de 1ère ligne du stade avancé (en cas de diagnostic d'emblée ou pour les progressions tardives après 12 mois).

➔ **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 ;
- la réponse supplémentaire apportée par KISQALI (ribociclib), en association au létrazole, au besoin médical identifié avec un impact sur la mortalité ;
- de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie ;
- l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié.

KISQALI (ribociclib) n'est pas susceptible d'avoir un impact 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 létrazole.**

**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.**

## 11. Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration d'une supériorité du ribociclib sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé qui est la survie globale avec un gain médian de 12,5 mois ( $HR=0,765$  ( $IC_{95\%} : [0,628 ; 0,932]$ ,  $p=0,004$ ) dans une population de patientes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au stade avancé (34 % *de novo* et 66 % en rechute tardive dans un délai supérieur à 12 mois) ;

et malgré :

- un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et un risque d'allongement de l'espace QT ;
- un surcroit de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades 3 et 4 (71,6% versus 39,1% et 17,4% versus 3,3%) ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- un nombre de perdues de vue substantiel mais équilibré entre les deux groupes durant les 24 premiers mois,

**la Commission considère que KISQALI (ribociclib) en association au létrazole apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus létrazole seul dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, comme traitement initial à**

**base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à 12 mois chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.**

## **11.1 Population cible**

A l'occasion de cette réévaluation, le périmètre de remboursement défini par la Commission en 2018 n'est pas modifié. Par conséquent, et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée et reste estimée entre 1 529 et 2 739 patientes ménopausées (cf. avis du 31 janvier 2018)<sup>1</sup>.

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 25 avril 2022. Date d'examen : 9 novembre 2022. Date d'adoption : 23 novembre 2022. Date d'audition : 4 janvier 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé</b> - plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC de 21 comprimé(s) (CIP : 34009 301 093 3 5) - plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC de 42 comprimé(s) (CIP : 34009 301 093 4 2) - plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC de 63 comprimé(s) (CIP : 34009 301 093 5 9)
<b>Demandeur</b>	NOVARTIS PHARMA
<b>Listes concernées</b>	Collectivités (CSP L.5123-2) Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017. 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-.  Date des rectificatifs et teneur : 17/12/2018 : modification du libellé d'indication de la façon suivante :  KISQALI est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.  Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone, LHRH).  Engagements dans le cadre de l'AMM : PSUR et PGR.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis 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>	L01EF02

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