

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ribociclib

KISQALI 200 mg,

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement de KISQALI (ribociclib) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

- en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ En association au létrozole chez les femmes ménopausées**

KISQALI (ribociclib) en association au létrozole est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes ménopausées, lors d'un diagnostic au stade avancé ou en cas de rechute tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est un traitement de première ou deuxième ligne, selon les antécédents de traitement, du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

→ Chez les femmes non ménopausées

KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes non ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie. – en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie.
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées</p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport au fulvestrant.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) (HR= 0,724 ; IC_{95%} = [0,568 ; 0,924] ; p = 0,00455) après un suivi médian de 39,4 mois (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 rechute précoce ou tardive et 20 % en deuxième ligne d'hormonothérapie), – des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 56 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG a été de 53,7 mois dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 41,5 mois dans le groupe fulvestrant + placebo), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un profil de tolérance connu, notamment marqué par une hématotoxicité, un risque d'allongement de l'espace QT et une toxicité hépatobiliaire, – un surcroît de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3, – l'absence de donnée robuste de qualité de vie, <p>la Commission considère que KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie 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.</p> <p>→ Chez les femmes non ménopausées</p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport à l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et d'un agoniste de la LH-RH.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie et à un agoniste de la LH-RH par rapport à l'hormonothérapie seule en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) (HR = 0,712 (IC_{95%} = [0,535 ; 0,948], p = 0,00973), après un suivi médian de 35 mois (médiane de SG non atteinte dans le groupe ribociclib et de 40,9 mois dans le

groupe placebo), en première ligne métastatique dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes non ménopausées (avec environ 40 % de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60 % en rechute d'un traitement au stade localisé dont la moitié en rechute précoce d'une hormonothérapie par tamoxifène),

- des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 53,5 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG de 58,7 mois dans le groupe ribociclib et de 48,0 mois dans le groupe placebo),

et malgré :

- un profil de tolérance connu, notamment marqué par une hématotoxicité, un risque d'allongement de l'espace QT et une toxicité hépatobiliaire,
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 ,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) par rapport à l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et d'un agoniste de la LH-RH, dans la prise en charge en 1^{ère} ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez la femme non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Population cible	La population cible de KISQALI est estimée entre 8 800 et 10 267 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Qualité de vie	21
3.4 Profil de tolérance	21
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Résumé et discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	32
5.5 Population cible	33
5.6 Autres recommandations de la Commission	35
6. Annexes	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire dans un périmètre restreint de l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'ASMR en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées ou en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées, – de la place dans la stratégie thérapeutique chez les femmes ménopausées, <p>cette demande concerne aussi une actualisation des comparateurs cliniquement pertinents et de la population cible pour alignement avec IBRANCE (palbociclib)¹.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« KISQALI (ribociclib) 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). »</p> <p>– Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</p> <p>KISQALI (ribociclib) est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association au létrozole chez les femmes ménopausées comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à 12 mois, • en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie, • en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées comme traitement initial à base d'hormonothérapie.
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>ribociclib (L01EF02)</p> <p>KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 18 octobre 2023 relatif à IBRANCE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20186_IBRANCE_PIC_REEV_AvisDef_CT20186.pdf [consulté le 29/01/2025]

Laboratoire	NOVARTIS PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>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-.</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 17/12/2018. Modification du libellé de l'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. <p>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). »</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement doit être poursuivi tant que la patiente présente un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Lorsque KISQALI est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA), l'IA doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au RCP de l'IA.</p> <p>Lorsque KISQALI est utilisé en association avec le fulvestrant, le fulvestrant est administré en intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite. Pour plus d'informations, se reporter au RCP du fulvestrant.</p> <p>Le traitement des femmes pré et périménopausées par Kisqali avec l'une des associations approuvées doit également inclure un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale ».</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. Il existe deux autres inhibiteurs de CDK4/6 dans les indications évaluées (palbociclib et abémaciclib).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, ce traitement est pris en charge dans la population de l'AMM au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Italie et Espagne.

	<ul style="list-style-type: none"> – Aux Etats-Unis, KISQALI (ribociclib) est pris en charge en association à un inhibiteur de l'aromatase seulement dans l'indication suivante : « <i>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.</i> »
Autres indications de l'AMM	<p>KISQALI (ribociclib) est également indiqué dans le cancer du sein précoce (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué KISQALI (ribociclib) dans l'indication AMM concernée par la demande de réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes ménopausées en association au létrozole : la CT a octroyé à KISQALI (ribociclib) un SMR important et dans un périmètre restreint de l'AMM « en association au létrozole 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 (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme » et une ASMR III versus létrozole 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 (avis du 4 janvier 2023)². – Chez les femmes ménopausées en association au fulvestrant : la CT a octroyé à KISQALI (ribociclib) un SMR important dans un périmètre restreint de l'AMM « 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 » et une ASMR IV versus fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} 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 (avis du 2 décembre 2020)³. – Chez les femmes non ménopausées : la CT a octroyé à KISQALI (ribociclib) un SMR important dans un périmètre restreint de l'AMM « en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et une ASMR IV par rapport à une hormonothérapie seule dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (avis du 22 juillet 2020)⁴.

² HAS. Commission de la Transparence. Avis du 4 janvier 2023 relatif à KISQALI (réévaluation). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19832_KISQALI_PIC_REEV_AvisDef_CT19832.pdf [consulté le 29/01/2025]

³ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 2 décembre 2020 relatif à KISQALI (réévaluation). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18724_KISQALI_PIC_REEV_AvisDef_CT18724.pdf [consulté le 29/01/2025]

⁴ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 22 juillet 2020 relatif à KISQALI (réévaluation). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18350_KISQALI_IA_chez_femme_non_menopausee_PIC_REEV_AvisDef_CT18350.pdf [consulté le 29/01/2025]

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 12 mars 2025.
 - Date d'adoption : 26 mars 2025.
- Contributions de parties prenantes : non
- Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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). Il existe différents sous-types de cancer du sein se distinguant en gravité et en prise en charge : le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein^{5,6}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Plusieurs facteurs pronostiques défavorables, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire, le grade histologique de la tumeur initiale et la taille de la tumeur primaire^{7,8,9,10}. Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients connaissent rechute, soit sous forme de métastases à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale. La médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. En plus de la létalité de cette pathologie, il existe de nombreux impacts psychologiques et physiques ayant des impacts sur la vie quotidienne, vie sociale, vie professionnelle et vie affective et sexuelle.

Épidémiologie

Avec une incidence estimée à 61 214 nouveaux cas par an en 2023¹¹, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (33 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018¹², le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

⁵ Howlader N, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014;

⁶ Vaz-Luis I, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 1 janv 2019;

⁷ Pan H, Gray R, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 9 nov 2017;

⁸ leoni M, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 20 mars 2016;

⁹ Lafourcade A, et al. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. BMC Cancer. déc 2018;18(1):171 ;

¹⁰ Stuart-Harris R., et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. the Breast. April 2019;44:153-159 ;

¹¹ Panorama des cancers en France. Edition 2023. Institut National du Cancer (INCa)

¹² Defosse, G., 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 Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

2.2 Prise en charge actuelle

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

Selon les recommandations récentes de l'ESMO¹³ de 2021 (European Society for Medical Oncology) et du NCCN¹⁴ (National Comprehensive Cancer Network) de 2024 ainsi qu'au regard des précédents avis de la CT, la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2- localement avancés ou métastatiques dépend principalement des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute, du statut ménopausique et de l'engagement ou non du pronostic vital.

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement repose directement sur la chimiothérapie.

En première ligne, chez les femmes ménopausées

Pour les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, **le traitement standard en première ligne repose sur l'hormonothérapie en association aux inhibiteurs des CDK 4/6 (ribociclib ou palbociclib ou abémaciclib)**^{13,14}. En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Même si le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient et des problématiques de tolérance, le niveau de preuve est différent entre les médicaments de cette classe.

L'association fulvestrant à un inhibiteur de CDK4/6 est à privilégier en 1^{ère} ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (en cours de traitement ou moins de 12 mois après l'arrêt d'un inhibiteur de l'aromatase)^{13,14}. A noter que seuls VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 1^{ère} ligne de rechute précoce.

L'association des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) aux inhibiteurs des CDK4/6 peut être utilisée si aucun traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase n'a été administré dans les 12 mois précédents (patients naïfs de toute hormonothérapie ou en progression tardive survenant plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). A noter que ribociclib est le seul des inhibiteurs de CDK 4/6 ayant démontré à ce jour un impact sur la survie globale en association au létrozole.

L'hormonothérapie seule peut être utilisée en première ligne chez certains patients avec comorbidités ou ayant un score de performance ne permettant pas l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6¹³.

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie (2^{ème} ligne) chez les femmes ménopausées^{13,14}

Le fulvestrant en association à un inhibiteur de CDK 4/6 est recommandé si aucun inhibiteur de CDK4/6 n'a été utilisé en 1^{ère} ligne. A noter que seuls VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont

¹³ Gennari, 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)

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 1.2024

démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 2ème ligne après hormonothérapie.

Le fulvestrant, le tamoxifène ou l'exémestane seuls ou en association à l'évérolimus sont considérés comme des options^{13,14} chez les patients ayant progressé après l'utilisation d'un inhibiteur de CDK-4/6¹³.

Pour les femmes non ménopausées

Les femmes non ménopausées atteintes de cancer du sein RH+/HER2- métastatique peuvent être traitées comme des femmes ménopausées à condition qu'elles bénéficient d'une suppression de la fonction ovarienne ou d'une ablation ovarienne¹³ en plus des traitements à base d'hormonothérapie.

A noter que l'étude MONALEESA-7 est la seule étude impliquant un inhibiteur de CDK 4-6 ayant exclusivement inclus des patientes pré-ménopausées atteintes de cancer du sein RH+/HER2- métastatique. Cette étude a démontré l'efficacité du KISQALI (ribociclib), en combinaison avec une suppression ovarienne et un inhibiteur de l'aromatase ou du tamoxifène, en améliorant significativement la survie globale et la qualité de vie des patientes.

Faute de données suffisantes, il est rappelé que les inhibiteurs de CDK 4/6 IBRANCE (palbociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) ne sont à ce jour pas recommandés par la Commission chez les femmes non ménopausées (et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme). Ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'un remboursement par la solidarité nationale dans cette indication^{15,16}.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Chez les femmes ménopausées

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib) dans le périmètre de l'évaluation (i.e. en association au létrozole et en association au fulvestrant chez les patientes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme) sont les deux autres inhibiteurs des CDK4/6, VERZENIOS (abémaciclib) et IBRANCE (palbociclib) comme décrits dans le tableau 2 ci-dessous. Ces deux traitements sont pris en charge et ont fait l'objet d'un développement concomitant avec KISQALI (ribociclib).

Il est à noter que seul VERZENIOS (abémaciclib) est recommandé en association à l'anastrozole 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 première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

L'hormonothérapie seule peut être utilisée en première ligne chez certains patients avec comorbidités ou ayant un score de performance ne permettant pas l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6. Elle concerne donc à une population très limitée et par conséquent n'est pas considérée comme CCP.

Le fulvestrant, le tamoxifène ou l'exémestane seuls ou en association à l'évérolimus sont considérés comme des options en deuxième ligne^{13,14} chez les patients ayant progressé après l'utilisation d'un

¹⁵ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 12 décembre 2018 relatif à VERZENIOS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17326_VERZENIOS_PIC_INS_Avis2_CT17326.pdf [consulté le 17/02/2025]

¹⁶ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 20 mars 2019 relatif à IBRANCE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17010_IBRANCE_PIC_REEV_Avis2_CT17010.pdf [consulté le 17/02/2025]

inhibiteur de CDK-4/6¹³. Ces traitements ont un faible niveau de preuve et concernent des situations limitées. Ils ne sont donc pas considérés comme CCP.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

	Patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme	
	En association au létrozole	En association au fulvestrant
VERZENIOS (abémaciclib) Lilly France AMM le 27/09/2018	Inscription du 12/12/2018 (en association au létrozole ou anastrozole) : – SMR important – ASMR V dans la stratégie, 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	Réévaluation du 03/02/2021 : – SMR important – ASMR IV par rapport au fulvestrant seul en 1 ^{ère} métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en 2 ^{ème} ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie
	Réévaluation en cours	Réévaluation en cours
IBRANCE (palbociclib) Pfizer AMM le 09/11/2016	Réévaluation du 18 octobre 2023 : – SMR important – ASMR V par rapport au létrozole en 1 ^{ère} ligne chez les patientes n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents	Réévaluation du 18 octobre 2023 : – SMR important – ASMR V par rapport au fulvestrant seul en 1 ^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2 ^{ème} ligne et plus chez les patientes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie

Chez les femmes non ménopausées

Dans le cadre de cette réévaluation de KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM est le tamoxifène, cité dans le tableau ci-dessous.

Les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en association à un agoniste LH-RH et le tamoxifène en association à un agoniste LH-RH peuvent être utilisés chez les femmes non ménopausées (hors AMM) et sont recommandés (ESO/ESMO 2020)¹⁷. Ils sont considérés comme CCP.

Les inhibiteurs des CDK 4/6, palbociclib (IBRANCE) et abémaciclib (VERZENIOS), bien que disposant d'une AMM chez les femmes en pré/périménopause, ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où la Commission a considéré que le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population^{15,16}.

¹⁷ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
NOLVADEX (tamoxifène) AstraZeneca et ses génériques	Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.	19/09/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives, bien tolérées qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de KISQALI dans le périmètre de la réévaluation avait principalement reposé sur 3 études cliniques :

- **MONALEESA-2** : étude de supériorité de phase III, randomisée (1 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au létrozole, chez les patientes ménopausées** non prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie ;
- **MONALEESA-3** : étude de supériorité de phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées** prétraitées ou non par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie ;
- **MONALEESA-7** : étude de supériorité de phase III, randomisée (1 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (létrozole ou anastrozole) et à un analogue de la LH-RH (goséréline)**, chez les femmes non ménopausées non prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans les avis précédents, sont rappelés ci-après (avis du 31 janvier 2018, du 10 juillet 2019, du 4 septembre 2019, du 22 juillet 2020, du 2 décembre 2020 et du 4 janvier 2023).

Précédemment, la commission a évalué les résultats finaux de la survie globale (SG) de l'ensemble de ces études.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation correspondent à des analyses de suivi de la SG dans les études MONALEESA-3 et MONALEESA-7, des données de qualité de vie (exploratoires) et l'actualisation des données de tolérance.

Une synthèse des données disponibles avec KISQALI (ribociclib) figure dans le tableau ci-dessous. En gras sont mentionnés les nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation.

	Femmes ménopausées en association au létrozole	Femmes ménopausées en association au fulvestrant	Femmes non ménopausées
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Etude MONALEESA-2 (NCT01958021) : phase III, en double aveugle <ul style="list-style-type: none"> • ribociclib/létrozole vs létrozole seul • 668 patientes en 1ère ligne de traitement <p>Analyses du 29/01/2016 et du 02/01/2017 sur la survie sans progression (SSP), du 10/06/2021 sur la survie globale (SG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude MONALEESA-3 (NCT02422615) : phase III, en double aveugle <ul style="list-style-type: none"> • ribociclib/fulvestrant vs fulvestrant seul • 727 patientes en 1ère ou 2ème ligne de traitement <p>Analyses du 03/11/2017 sur la SSP, du 03/06/2019 sur l'analyse finale de la SG et du 30/10/2020 sur le suivi de la SG</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude MONALEESA-7 (NCT02278120) : phase III, en double aveugle <ul style="list-style-type: none"> • ribociclib/inhibiteur de l'aromatase (IA) vs IA seul • 672 patientes en 1ère ligne de traitement <p>Analyses du 10/08/2017 sur la SSP, du 30/11/2018 sur l'analyse finale de la SG et du 29/06/2020 sur le suivi de la SG</p>
Qualité de vie	Etude MONALEESA-2	ETUDE MONALEESA-3	Etude MONALEESA-7
Tolérance	<ul style="list-style-type: none"> - Donnés cliniques <ul style="list-style-type: none"> • MONALEESA-3 du 30/10/2020 • MONALEESA-7 du 29/06/2020 - PGR : Version 7 du 08/12/2022 - PSUR : n°8 et 9 du 13/03/2021 au 12/03/2023 - Données issues du RCP 		

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 En association au létrozole chez les femmes ménopausées

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 31 janvier 2018¹⁸ et du 4 janvier 2023²)

Pour rappel, l'étude **MONALEESA-2** est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé la supériorité du ribociclib 600 mg par jour pendant 21 jours, par cycle de 28 jours par rapport au placebo, tous **deux en association au létrozole, chez les femmes ménopausées** non prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) 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 (SG) évaluée par l'investigateur et définie 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 SG était prévu au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming :

- lors de l'analyse intermédiaire du critère de PFS prévue (après l'observation attendue de 76 décès),
- lors de l'analyse finale du critère de PFS (après l'observation attendue de 302 décès),
- après l'observation de 300 décès,

¹⁸ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 31 janvier 2018 relatif à KISQALI (inscription). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16471_KISQALI_PIC_INS_Avis2_CT16471.pdf [consulté le 17/02/2025]

- après l'observation de 400 décès, constituant l'analyse finale pour le critère de SG (analysée dans l'avis du 4 janvier 2023²).

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 les avis de la Commission du 31 janvier 2018¹⁸ et du 4 janvier 2023².

Résultats

Au total, 668 patientes ont été incluses (334 dans chaque groupe). Les patientes incluses étaient ménopausées, avaient un âge médian de 62 ans et étaient en bon état général (ECOG 0 ou 1). La quasi-totalité des patientes étaient au stade métastatique (99,4 %).

La supériorité de l'ajout du ribociclib au létrozole par rapport au létrozole seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors d'une analyse intermédiaire après suivi médian de 15,3 mois : HR=0,56 ; IC_{95%} = [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 (IC_{95%} = [19,3 ; NA]) dans le groupe létrozole + ribociclib et de 14,7 mois (IC_{95%}=[13,0 ; 16,5]) dans le groupe létrozole + placebo. Conformément au protocole, cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse finale¹⁸. A notre qu'avec un suivi supplémentaire de 11,1 mois, la médiane de survie sans progression a été de 25,3 mois dans le groupe létrozole + ribociclib et de 16 mois dans le groupe létrozole + placebo, HR=0,57 IC_{95%} = [0,46 ; 0,70].

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 létrozole a été démontrée (HR=0,765 ; IC_{95%} = [0,628 ; 0,932] ; p=0,004) avec **une médiane de survie globale de 63,9 mois versus 51,4 mois**².

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

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'est disponible pour MONALEESA-2. Aucune demande de réévaluation de l'ASMR n'est demandée pour cette indication ; la présente réévaluation concerne une revalorisation de la place dans la stratégie et une actualisation de la population cible.

3.2.2 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

3.2.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10 juillet 2019¹⁹ et du 2 décembre 2020³)

Pour rappel, l'étude **MONALEESA-3** est une étude de supériorité de phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au fulvestrant chez les patientes ménopausées** prétraitées ou non par hormonothérapie pour le stade avancé de la

¹⁹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 10 juillet 2019 relatif à KISQALI (extension d'indication). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17566_KISQALI_fulvestrant_PIC_EI_Avis2_CT17566.pdf [consulté le 17/02/2025]

maladie [soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne du stade avancé] en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

La méthodologie, les résultats de l'analyse de la survie sans progression (critère de jugement principal) et les résultats de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ont été présentés dans les avis de la Commission du 10 juillet 2019¹⁹ et du 3 décembre 2020³.

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

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la **survie globale (SG)**, définie par le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.

Un maximum de 3 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 :

- lors de l'analyse finale du critère de SSP (analyse du 3 novembre 2017, avis du 10 juillet 2019¹⁹), après 161 décès,
- après 263 décès (**analyse du 3 juin 2019 considérée comme l'analyse finale**, avis du 2 décembre 2020³),
- après 361 décès, constituant l'analyse finale pour le critère de SG.

Résultats

Au total, 726 patientes ont été randomisées dans l'étude :

- 484 dans le groupe ribociclib + fulvestrant
- 242 dans le groupe placebo + fulvestrant

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

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 précoce²⁰, 21,1 % dans les suites d'une rechute tardive²¹) 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 SSP déterminée par l'évaluateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 20,4 mois (**analyse du 3 novembre 2017**) : la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant + placebo (HR=0,59, IC_{95%}=[0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10⁻⁷).

Dans la première analyse intermédiaire prévue au protocole (**analyse du 3 novembre 2017**, effectuée au même moment que l'analyse pour la survie sans progression, résultats présentés dans l'avis du 10 juillet 2019¹⁹), après un suivi médian de 20,4 mois, aucune différence statistiquement significative n'avait été démontrée sur la **SG** (critère secondaire hiérarchisée).

²⁰ Progression dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante.

²¹ Progression après les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie (néo)adjuvante.

Dans une nouvelle analyse intermédiaire prévue au protocole (**analyse du 3 juin 2019**), après un suivi médian de 39,4 mois (soit environ 3 ans), **la supériorité de l'association ribociclib + fulvestrant a été démontrée par rapport à l'association placebo + fulvestrant sur la SG** : 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 ; HR= 0,724 ; IC_{95%} = [0,568 ; 0,924] ; p (test unilatéral) = 0,00455, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini²². **La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant** et elle était de 40,0 mois (IC_{95%} = [37,0 ; NE]) dans le groupe placebo + fulvestrant. Du fait de la significativité des résultats, **cette deuxième analyse intermédiaire est considérée comme l'analyse finale de la survie globale.**

La Commission a considéré que le gain absolu n'était pas quantifié³.

3.2.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données correspondent à une analyse de suivi de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) survenant environ 17 mois après l'analyse finale de la survie globale (**analyse du 30 octobre 2020**)²³.

→ Effectifs à la date d'analyse (30 octobre 2020)

À la date de cette analyse, 68/484 patientes (14,0 %) du groupe ribociclib + fulvestrant et 21/242 patientes (8,7 %) du groupe placebo + fulvestrant recevaient toujours un traitement de l'étude. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 85,7 % (n = 415/484) et de 90,9 % (n = 220/242), respectivement. La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie pour 61,8 % des patientes du groupe ribociclib + fulvestrant et 79,8 % des patientes du groupe placebo + fulvestrant.

Après l'analyse finale de la survie globale, le double aveugle a été levé et un « switch » a eu lieu pour deux patientes du groupe placebo qui ont reçu le ribociclib.

→ Résultats de suivi sur la survie globale (SG) dans la population ITT (critères de jugement secondaire hiérarchisé) – exploratoires

Au 30 octobre 2020, après **un suivi médian de 56,3 mois**, un total de 364 décès a été rapporté, dont 222 (45,9 %) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 142 (58,7 %) dans le groupe placebo + fulvestrant.

La médiane de survie globale a été de 53,7 mois dans le groupe ribociclib + fulvestrant (IC_{95%} = [46,9 ; NE]) et de 41,5 mois dans le groupe fulvestrant + placebo (IC_{95%} = [37,4 ; 49,0])²⁴.

Les taux de survie estimés à 4 ans ont été de 54 % (IC_{95%} = [49 ; 58]) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 45 % (IC_{95%} = [38 ; 51]) dans le groupe fulvestrant + placebo. A 5 ans, les taux de survie ont été respectivement de 46 % (IC_{95%} = [40 ; 52]) et 31 % (IC_{95%} = [23 ; 40]).

²² $\alpha = 0,01129$ en test unilatéral

²³ D.J. Slamon et al. June 2021. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival

²⁴ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence sur les médianes est de 12,2 mois entre les deux groupes ; HR = 0,73 ; IC_{95%} = [0,59 ; 0,90].

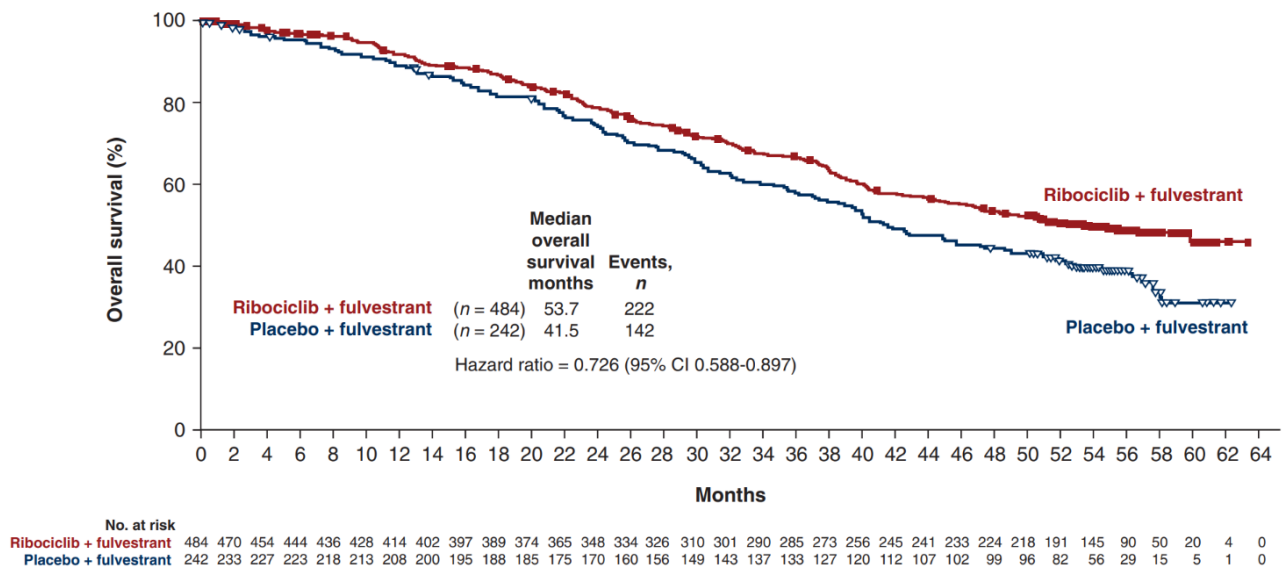


Figure 1 : résultats de suivi de la survie globale dans l'étude MONALEESA-3 - analyse du 30/10/2020 – population en ITT

→ Traitements ultérieurs

Le pourcentage de patientes ayant eu recours à un traitement ultérieur après l'arrêt du traitement de l'étude était comparable dans les deux groupes : 81,9 % des patientes dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 86,4 % des patientes dans le groupe placebo + fulvestrant.

Le pourcentage de patientes ayant eu recours à un traitement ultérieur par inhibiteur de CDK 4/6 a été de 14 % dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 30 % dans le groupe placebo + fulvestrant. Le plus fréquemment utilisé a été le palbociclib (8,7 % et 23,6 %).

3.2.3 Chez les femmes non ménopausées

3.2.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 4 septembre 2019²⁵ et du 22 juillet 2020⁴)

Pour rappel l'étude **MONALEESA-7** : étude de supériorité de phase III, randomisée (1 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (létrozole ou anastrozole) et à un analogue de la LH-RH (goséréline)**, chez **les femmes non ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie (c'est-à-dire métastatique d'emblée ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie (néo)adjuvante)**, sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

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

²⁵ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 4 septembre 2019 relatif à KISQALI (inscription chez les femmes non ménopausées). Disponible sur : 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 [consulté le 19/02/2025]

La méthodologie, les résultats de l'analyse de la survie sans progression (critère de jugement principal) et les résultats de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ont été présentés dans les avis de la Commission du 4 septembre 2019²⁵ et du 22 juillet 2020⁴.

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

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la **survie globale (SG)**, définie par le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.

Selon le plan d'analyse statistique, l'analyse principale de la SSP était prévue après la survenue de 329 événements de décès ou progression. En cas de démonstration d'une différence significative sur le critère de jugement principal de SSP, la supériorité du ribociclib par rapport au placebo était testée sur la survie globale, seul critère secondaire hiérarchisé prévu au protocole.

Un maximum de 3 analyses de la **SG** était prévu au protocole (2 analyses intermédiaires et une analyse finale), avec un contrôle du risque alpha par la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, aux temps suivants :

- lors de l'analyse principale de la SSP (**analyse du 20 août 2017**, avis de la CT du 4 septembre 2019²⁵), après observation de 123 décès,
- après observation de 189 décès (**analyse du 30 novembre 2018 considérée comme analyse finale**, avis du 22 juillet 2020⁴),
- après observation de 252 décès.

Résultats

Au total, 672 patientes ont été randomisées dans l'étude :

- 335 dans le groupe ribociclib + tamoxifène ou IANS + agoniste LH-RH [87 (26 %) ont reçu ribociclib + tamoxifène + agoniste LH-RH et **248 (74 %) ont reçu ribociclib + IANS + agoniste LH-RH**],
- 337 dans le groupe placebo + tamoxifène ou IANS + agoniste LH-RH [90 (26,7 %) ont reçu placebo + tamoxifène + agoniste LH-RH et **247 (73,3 %) ont reçu placebo + IANS + agoniste LH-RH**].

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

Dans le cadre de traitements antérieurs reçus au stade localisé (avant la progression au stade métastatique), environ 40% des patientes avaient reçu une hormonothérapie (en majorité le tamoxifène) et la majorité (76,5%) avait progressé au cours du traitement ou dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement, soit au total 30% des patientes qui étaient en rechute précoce d'une hormonothérapie en situation (néo)adjuvante, principalement le tamoxifène.

La supériorité de l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule a été démontrée sur la médiane de **SSP** déterminée par l'investigateur (**critère de jugement principal**) avec un **suivi médian de 19,2 mois (analyse du 20 août 2017)**: 23,8 mois dans le groupe ribociclib ($IC_{95\%} = [19,2 ; NE]$) versus 13,0 mois dans le groupe placebo ($IC_{95\%} = [11,0 ; 16,4]$) : HR = 0,55 ; $IC_{95\%} = [0,44 ; 0,69]$; $p = 9,83.10^{-8}$ (inférieur au seuil de significativité de 0,025 prévu au protocole).

Lors de l'analyse principale de la SSP (**analyse du 20 août 2017**), une première analyse intermédiaire de la SG prévue au protocole a été réalisée et aucune différence statistiquement significative n'avait été démontrée entre les deux groupes.

Dans une nouvelle analyse intermédiaire prévue au protocole (après la survenue de 189 décès), après **un suivi médian de 34,6 mois (analyse du 30 novembre 2018)**, la supériorité de l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule a été démontrée sur la **SG** : un total de 192 décès a été rapporté, dont 83 (24,8 %) dans le groupe ribociclib et 109 (32,3 %) dans le groupe placebo, correspondant à un $HR^{26} = 0,712$; ($IC_{95\%} = [0,535 ; 0,948]$, $p = 0,00973$, inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,01018. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et a été de 40,9 mois ($IC_{95\%} = [37,8 ; NA]$) dans le groupe placebo. **Cette analyse est considérée comme l'analyse finale de la survie globale.**

Pour rappel, l'association des traitements hormonaux (tamoxifène et goséréline ou IANS et goséréline) a été un critère de stratification de la randomisation de l'étude mais aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'était prévue au protocole. Une analyse en sous-groupes exploratoire a été réalisée mais ne permet pas d'estimer la quantité d'effet de manière robuste à partir des résultats obtenus dans chaque sous-groupe selon l'hormonothérapie associée (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou tamoxifène).

A titre indicatif, l'analyse en sous-groupes exploratoire a montré que dans le sous-groupe des patientes traitées par IANS (73,4 % des patientes de l'étude), association prévue dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et a été de 40,7 mois ($IC_{95\%} = [37,4 ; NA]$) dans le groupe placebo : $HR = 0,699$ ($IC_{95\%} = [0,501 ; 0,976]$)²⁷. Dans le sous-groupe des patientes traitées par tamoxifène (26,6% des patientes de l'étude), association non validée dans l'AMM de KISQALI, la médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes : $HR = 0,791$ ($IC_{95\%} = [0,454 ; 1,377]$)²⁸. Aucun test d'interaction permet de conclusion formelle.

3.2.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données correspondent à une analyse de suivi de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) survenant environ 19 mois après l'analyse finale de la survie globale (**analyse du 29 juin 2020**)²⁹.

→ Effectifs au 29 juin 2020

A la date de cette analyse, 71/335 patientes (21 %) du groupe ribociclib et 31/337 patientes (9 %) du groupe placebo recevaient toujours un traitement de l'étude. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 78,8 % et de 90,8 %, respectivement. La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (pour 62,7 % et 73,6 %, respectivement).

Après l'analyse finale de la survie globale, le double aveugle a été levé et un « switch » a eu lieu pour 15 patientes du groupe placebo qui ont reçu le ribociclib.

²⁶ 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 associée (IANS ou tamoxifène).

²⁷ Basé sur un modèle COX non stratifié.

²⁸ Basé sur un modèle COX non stratifié.

²⁹ Lu et al. March 2022. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial

Au total, **95 patients du groupe placebo ont reçu un inhibiteur de CDK 4/6** après la levée de l'aveugle (« switch » vers ribociclib pour 15 patients et 80 patients ont reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de CDK 4/6 après l'arrêt du traitement de l'étude).

➔ **Résultats de suivi sur la survie globale (SG) dans la population ITT (critères de jugement secondaire hiérarchisé) – exploratoires**

Au 29 juin 2020, après un suivi médian de 53,5 mois, un total de 308 décès a été rapporté, dont 141 (42 %) dans le groupe ribociclib et 167 (50 %) dans le groupe placebo.

La médiane de survie globale a été de 58,7 mois (IC_{95%} = [50,3 ; NE]) dans le groupe ribociclib et de 48,0 mois (IC_{95%} = [42,5 ; 52,6]) dans le groupe placebo³⁰.

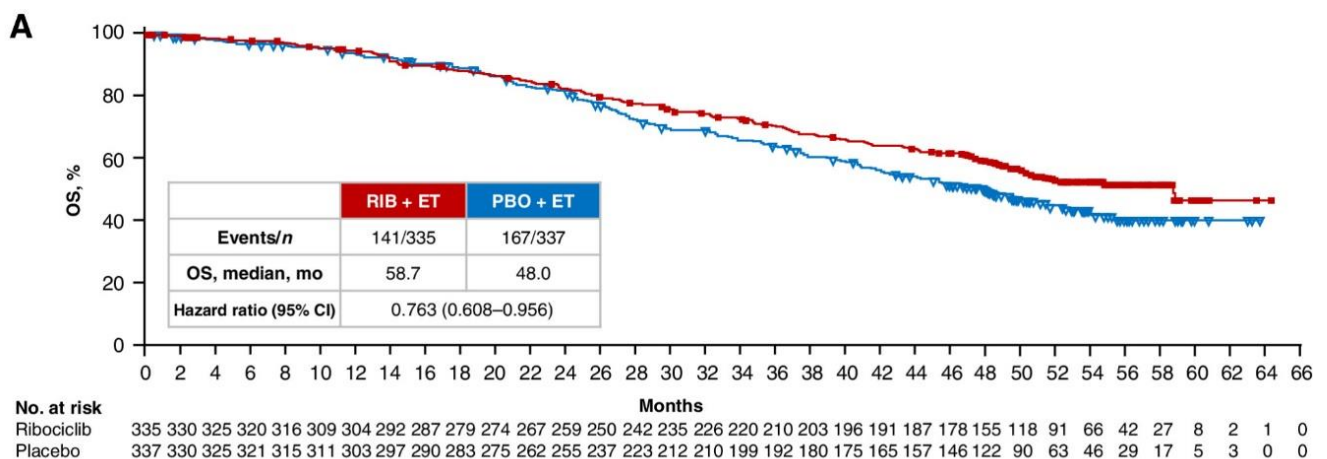


Figure 2 : résultats de suivi de la survie globale dans l'étude MONALEESA-7 - analyse du 29 juin 2020- population en ITT

Les taux de survie estimés à 4 ans ont été de 60 % (IC_{95%} = [54 ; 65]) dans le groupe ribociclib et de 50 % (IC_{95%} = [45 ; 56]) dans le groupe placebo. A 5 ans, les taux de survie ont été de 47 % (IC_{95%} = [38 ; 55]) versus 41 % (IC_{95%} = [34 ; 47]).

Une analyse exploratoire en sous-groupes a été réalisée, en particulier l'analyse selon les traitements hormonaux associés, critère de stratification de la randomisation (tamoxifène et goséréline ou IANS et goséréline). Cette analyse exploratoire ne permet pas d'estimer la quantité d'effet de manière robuste à partir des résultats obtenus dans chaque sous-groupe selon l'hormonothérapie associée (inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou tamoxifène), sans test d'interaction et exploratoire.

Les résultats du sous-groupe des patientes traitées par IANS et analogue de LH-RH sont donnés à titre indicatif en annexe 1.

Traitements ultérieurs

Le pourcentage de patientes ayant reçu un traitement ultérieur après l'arrêt du traitement de l'étude a été similaire entre les deux groupes et a été de 77 % dans le groupe ribociclib et de 78 % dans le groupe placebo.

³⁰ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence en médiane de SG a été de 10,7 mois entre les deux groupes. HR = 0,76 ; IC_{95%} = [0,61 ; 0,96]

L'utilisation d'inhibiteurs de CDK 4/6 après l'arrêt du traitement à l'étude a été de 13 % dans le groupe ribociclib et de 26 % dans le groupe placebo³¹. L'inhibiteur de CDK 4/6 ultérieur le plus fréquemment utilisé a été le palbociclib (9,5 % et 21,9 %).

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études MONALEESA-2, MONALEESA-3 et MONALEESA-7 dans des analyses exploratoires à l'aide de plusieurs questionnaires. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

3.4.1.1 En association au létrozole chez les femmes ménopausées

Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 31 janvier 2018¹⁸ et du 4 janvier 2023²)

Les données de tolérance issues de l'étude MONALEESA-2 portent sur 334 patientes du groupe ribociclib + létrozole et 330 du groupe placebo + létrozole.

A la date du gel de la base du 10 juin 2021², la durée médiane de traitement était plus longue de 6,1 mois dans le groupe létrozole + ribociclib que dans le groupe létrozole seul (médianes respectives : 20,2 mois et 14,1 mois).

La fréquence de survenue d'un événement indésirable (EI) a été plus élevée dans le groupe ribociclib par rapport au létrozole seul :

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

Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Aucune donnée de tolérance n'a été publiée depuis le dernier avis de la Commission de la transparence en date du 4 janvier 2023.

³¹ Ce pourcentage a été calculé par rapport aux patients ayant arrêté le traitement de l'étude (n = 264 dans le groupe ribociclib et n = 306 dans le groupe placebo).

3.4.1.2 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10 juillet 2019¹⁹ et du 2 décembre 2020³)

Les données de tolérance issues de l'étude MONALEESA-3 portent sur 483 patientes du groupe fulvestrant + ribociclib et 241 du groupe fulvestrant + placebo.

Au 3 juin 2019³, 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. Le suivi médian a été de 39,4 mois.

Les fréquences de survenue d'un événement indésirable (EI) dans le groupe fulvestrant + ribociclib et dans le groupe fulvestrant + placebo ont été :

- EI conduisant à l'arrêt du traitement : respectivement 17,2 % et 6,2 %, principalement en raison d'une toxicité hépatobiliaire avec augmentation des ALAT ou ASAT (respectivement 7,5 % et 6,6 %),
- EI graves : respectivement 33,3 % et 19,5 %. Le plus fréquent a été la pneumonie (respectivement 2,5 % et 0,8 %),
- EI de grades ≥ 3 : respectivement 81,8 % et 34,4 %, notamment une neutropénie (respectivement 44,8 % et 0,8 %),
- EI nécessitant un traitement supplémentaire : respectivement 89,4 % et 80,9 %.

Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données sont issues de l'analyse du 30 octobre 2020 de l'étude MONALEESA-3 avec un suivi médian de 56,3 mois, soit environ 17 mois de suivi additionnel par rapport aux données précédemment analysées par la Commission de la Transparence (analyse du 3 juin 2019, avis du 2 décembre 2020³).

Le profil de tolérance est similaire à celui rapporté dans les précédentes analyses.

L'EI de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté a été la neutropénie (58,2 % dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 0,8 % dans le groupe placebo + fulvestrant).

Des EI d'intérêt particulier comme les toxicités hépatobiliaires et les allongements de l'intervalle QT font l'objet d'une surveillance rapprochée et sont identifiés comme des risques importants dans le plan de gestion de risque de KISQALI. Dans cette analyse de suivi, une toxicité hépatobiliaire de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 13,9 % des patientes du groupe ribociclib + fulvestrant et 6,2 % des patientes du groupe placebo + fulvestrant. Une prolongation de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 est rapportée chez 3,1 % des patientes du groupe ribociclib + fulvestrant et 1,2 % des patientes du groupe placebo + fulvestrant.

Le pourcentage des EI conduisant à l'arrêt de traitement a été de 18,8 % dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 7,1 % dans le groupe placebo + fulvestrant.

3.4.1.3 Chez les femmes non ménopausées

Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 4 septembre 2019²⁵ et du 22 juillet 2020⁴)

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

Au 30 novembre 2018⁴, la durée médiane de traitement par ribociclib ou placebo a été de 23,5 mois dans le groupe ribociclib et 12 mois dans le groupe placebo. Le suivi médian a été de 34,6 mois.

Les fréquences de survenue d'un événement indésirable (EI) dans le groupe ribociclib et dans le groupe placebo ont été :

- EI conduisant à l'arrêt du traitement : respectivement 6,9 % et 4,7 %, principalement en raison d'une toxicité hépatobiliaire avec augmentation des ALAT ou ASAT (2,4 % dans le groupe ribociclib),
- EI graves : respectivement 22,1 % et 13,6 %, dont des épanchements pleuraux (n=6 et n = 4) et des douleurs abdominales (n = 5 et n = 0),
- EI de grade ≥ 3 : respectivement 80,6 % et 34,7 %, notamment une neutropénie (44,2 % et 3,0 %, respectivement),

Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données sont issues de l'analyse du 29 juin 2020 avec un suivi médian de 53,5 mois, soit environ 19 mois de suivi additionnel par rapport aux données précédemment analysées par la Commission de la Transparence (analyse du 30/11/2018, avis du 22 juillet 2020⁴).

Le profil de tolérance est similaire à celui rapporté dans les précédentes analyses.

L'EI de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté a été la neutropénie (65 % dans le groupe ribociclib et 6 % dans le groupe placebo).

Des EI d'intérêt particulier comme les toxicités hépatobiliaires et les allongements de l'intervalle QT font l'objet d'une surveillance rapprochée et sont identifiés comme des risques importants dans le plan de gestion de risque de KISQALI. Dans cette analyse de suivi, une toxicité hépatobiliaire de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 12 % dans le groupe ribociclib et 7 % dans le groupe placebo. Une prolongation de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 est rapportée chez 2 % du groupe ribociclib et 1 % du groupe placebo.

Le pourcentage des EI conduisant à l'arrêt de traitement a été de 9,7 % dans le groupe ribociclib et de 4,0 % dans le groupe placebo.

3.4.2 Données issues su RCP

Les EI les plus fréquents (rapportés à une fréquence ≥ 20 %) dans les données groupées pour lesquels la fréquence sous KISQALI (ribociclib) en association est supérieure à la fréquence sous placebo en association étaient la neutropénie, les infections, les nausées, la fatigue, les diarrhées, la leucopénie, les vomissements, les céphalées, la constipation, l'alopécie, la toux, les rashes, les dorsalgies, l'anémie et les anomalies du bilan hépatique.

Les EI de grade 3/4 les plus fréquents (rapportés à une fréquence ≥ 2 %) dans les données groupées pour lesquelles la fréquence sous KISQALI (ribociclib) en association est supérieure à la fréquence sous placebo en association étaient la neutropénie, la leucopénie, les anomalies du bilan hépatique, la lymphopénie, les infections, les dorsalgies, l'anémie, la fatigue, l'hypophosphatémie et les vomissements.

Une réduction de dose suite à la survenue d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été nécessaire chez 39,5 % des patientes recevant KISQALI (ribociclib) dans les études cliniques de phase III quelle que soit l'association. Un arrêt définitif a été rapporté chez 8,7 % des patientes ayant reçu Kisqali en association dans les études cliniques de phase III.

Des EI d'intérêt particulier sont décrits dans le RCP, notamment :

Neutropénie :

Dans les études de phase III chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, la neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (75,4 %) et une diminution de la numération des neutrophiles de grade 3 ou 4 (basée sur les résultats de laboratoire) a été rapportée chez 62,0 % des patientes recevant KISQALI plus une des associations.

Toxicité hépatobiliaire :

Dans les études cliniques de phase III chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, les événements de toxicité hépatobiliaire sont survenus avec une fréquence plus élevée chez les patientes dans le groupe KISQALI (ribociclib) plus une des associations par rapport au groupe placebo plus une des associations (respectivement 27,3 % et 19,6 %), avec davantage d'événements indésirables de grade 3/4 rapportés chez les patientes traitées par KISQALI (ribociclib) plus une des associations (respectivement 13,2 % et 6,1 %).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, 70,9 % (90/127) des augmentations des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement.

Allongement du QT :

Dans les études cliniques de phase III, 9,3 % des patientes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique dans les groupes KISQALI (ribociclib) plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et 3,5 % des patientes dans les groupes placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant ont présenté au moins un allongement de l'intervalle QT (détecté sur l'ECG ou syncope). L'analyse des données d'ECG a montré que 15 patientes (1,4 %) avaient une valeur QTcF > 500 ms hors-valeur initiale, et que 61 patientes (5,8 %) avaient une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale.

3.4.3 Données issues du Plan de Gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KISQALI (ribociclib) (version 7.0 du 8 décembre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Myélosuppression Toxicité hépatobiliaire Allongement du QT Toxicité sur la reproduction
Risques importants potentiels	Toxicité rénale
Informations manquantes	Tolérance chez les patients japonais

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence², le tableau des risques surveillés via le PGR a été modifié :

- Suppression dans la v7.0 de maladie pulmonaire interstitielle/ pneumopathie, des risques importants potentiels : ce risque étant considéré comme caractérisé (sur la base des données cliniques, de la littérature, de l'analyse des cas de pharmacovigilance), il a été validé par le PRAC que ce risque pouvait être retiré du PGR. La maladie pulmonaire interstitielle/ pneumopathie a été ajoutée au RCP.
- Suppression dans la v6.0 de l'information manquante "utilisation à long-terme", à la suite de l'analyse finale des données de MONALEESA-2.

- Suppression dans la v5.0 de l'information manquante "tolérance chez les hommes présentant un cancer du sein", à la suite des données de l'étude CLEE011AA2404 "Complément-1", cohérente avec le profil de sécurité connu du ribociclib et aucun signal n'ayant été identifié lors des analyses de cas dans les PSURs (rapports périodiques de tolérance).

3.4.4 Données issues des PSUR (*Periodic Safety Update Reports*)

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence², deux rapports périodiques de tolérance (PSUR) ont été publiés :

→ PSUR couvrant la période du 13 mars 2021 au 12 mars 2022

Deux nouveaux signaux ont été identifiés pendant cette période : événements thromboemboliques veineux et phénomènes ou réactions de rappel (*radiation recall*)³², identifiés par la FDA (*Food and Drug Administration*). Après une analyse de l'ensemble des données de tolérance disponibles, aucun lien avec ribociclib n'a été retrouvé et ces signaux ont été clôturés. Ces signaux sont suivis dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

Une nouvelle évaluation du signal précédemment identifié « développement de cancers de la thyroïde et de l'endomètre/col de l'utérus » a été réalisée et a confirmé la conclusion précédente concernant 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.

→ PSUR couvrant la période du 13 mars 2022 au 12 mars 2023

Depuis la commercialisation de KISQALI (ribociclib), l'exposition internationale cumulée de ribociclib en post-commercialisation (entre le 13 mars 2017 et le 12 mars 2023), est estimée à 127 528 patient-années.

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

- Événements thromboemboliques veineux : ce signal a été réévalué durant la période de ce PSUR à la demande du PRAC. Après une analyse des données disponibles, il a été conclu que les données ne permettaient pas de conclure à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux chez les patients traités par ribociclib. Ce risque continue d'être suivi via la pharmacovigilance de routine.
- Signal de *cornea verticillata* (kératite) évalué à la demande du PRAC : il a été conclu qu'on ne dispose pas de données permettant de mettre en évidence un lien entre ce signal et le ribociclib. Ce risque continue d'être suivi via la pharmacovigilance de routine.
- Dermate bulleuse, syndrome de Sweet, *erythema dyschromicum perstans* et granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener) : il a été conclu qu'on ne dispose pas de données permettant de mettre en évidence un lien entre ces signaux et le ribociclib. Ces risques continuent d'être suivis via la pharmacovigilance de routine.

³² Il s'agit d'un phénomène rare et imprévisible qui se caractérise par une réaction inflammatoire aiguë limitée aux zones précédemment irradiées et déclenchée par l'administration d'agents précipitants systémiques après la radiothérapie. Il doit être différencié de la cicatrisation incomplète des réactions cutanées en cours dues à la radiothérapie elle-même, ou des réactions cutanées liées à l'administration d'un médicament.

3.5 Modification du parcours de soins

KISQALI (ribociclib) s'administre par voie orale une fois par jour, sous forme de comprimés pelliculés. Une numération-formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant d'initier un traitement par KISQALI (ribociclib). Après l'initiation du traitement, la NFS doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué.

Un bilan hépatique doit être réalisé avant d'initier un traitement par KISQALI (ribociclib). Après l'initiation du traitement, un bilan hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué. Un contrôle plus fréquent est recommandé si des anomalies de grade ≥ 2 sont observées.

Un ECG doit être réalisé avant de débiter un traitement par KISQALI (ribociclib) chez tous les patients. Le traitement par KISQALI (ribociclib) ne doit être initié que chez les patients ayant des données de QTcF inférieures à 450 ms. Après l'initiation du traitement, un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué. En cas d'allongement de l'intervalle QTcF pendant le traitement, un suivi plus fréquent de l'ECG est recommandé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Pour plus de précisions concernant la surveillance avant et pendant le traitement par KISQALI (ribociclib), se référer au RCP.

3.6 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ **Dans d'autres indications**

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein précoce RH+/HER2- et dans le neuroblastome pédiatrique en rechute et autres tumeurs solides.

4. Résumé et discussion

Il s'agit d'une réévaluation de KISQALI (ribociclib) à la demande du laboratoire dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, à la suite de la disponibilité des résultats actualisés de suivi concernant la survie globale (SG) dans les deux études suivantes, sachant que l'analyse finale sur ce critère a été déjà évaluée par la CT (**avis du 2 décembre 2020³ et du 22 juillet 2020⁴**) :

- **MONALEESA-3** : étude de supériorité de phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au fulvestrant chez les patientes ménopausées** prétraitées ou non par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie [soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne du stade avancé] en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.
- **MONALEESA-7** : étude de supériorité de phase III, randomisée (1 :1), en double-aveugle, ayant comparé ribociclib au placebo, tous deux **en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (létrozole ou anastrozole) et à un analogue de la LH-RH (goséréline)**, chez **les femmes non ménopausées** non prétraitées par

hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie (c'est-à-dire métastatique d'emblée ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie (néo)adjuvante), sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

Efficacité (dont la qualité de vie)

→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées (étude MONALEESA-3)

Pour rappel, la supériorité de l'association ribociclib + fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur :

- la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) : la médiane de SSP a été de 20,5 mois dans le groupe fulvestrant + ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant + placebo (**suivi médian de 20,4 mois**) ; HR=0,59, IC_{95%}=[0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10⁻⁷ inférieur au seuil prédéfini³³ (avis du 10 juillet 2019¹⁹, ASMR V par rapport au fulvestrant seul).
- la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 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. **La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant** et elle était de 40,0 mois (IC_{95%}=[37,0 ; NE]) dans le groupe placebo + fulvestrant (après un **suivi médian de 39,4 mois**) ; HR= 0,724 ; IC_{95%}=[0,568 ; 0,924] ; p (test unilatéral) = 0,00455, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini³⁴. Du fait de la significativité des résultats, **cette deuxième analyse intermédiaire est considérée comme l'analyse finale de la SG** (avis du 2 décembre 2020³, ASMR IV par rapport au fulvestrant seul).

A noter qu'après l'analyse finale de la SG, le double aveugle a été levé et un « switch » a eu lieu pour deux patientes du groupe placebo vers ribociclib.

Les nouvelles données correspondent à une analyse de suivi de la SG (exploratoire) survenant environ 17 mois après l'analyse finale de la SG. Après un **suivi médian de 56,3 mois**, un total de 364 décès a été rapporté, dont 222 (45,9 %) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 142 (58,7 %) dans le groupe placebo + fulvestrant.

La médiane de SG a été de 53,7 mois (IC_{95%}=[46,9 ; NE]) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 41,5 mois (IC_{95%}=[37,4 ; 49,0]) dans le groupe fulvestrant + placebo³⁵.

Les taux de survie estimés à 4 ans ont été de 54 % (IC_{95%}=[49 ; 58]) dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 45 % (IC_{95%}=[38 ; 51]) dans le groupe fulvestrant + placebo. A 5 ans, les taux de survie ont été de 46 % (IC_{95%}=[40 ; 52]) et 31 % (IC_{95%}=[23 ; 40]), respectivement.

→ Chez les femmes non ménopausées (étude MONALEESA-7)

Pour rappel, la supériorité de l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule a été démontrée sur :

- la SSP (critère de jugement principal), déterminée par l'investigateur : la médiane de SSP a été de 23,8 mois (IC_{95%}=[19,2 ; NE]) dans le groupe ribociclib versus 13,0 mois (IC_{95%}=[11,0 ; 16,4]), dans le groupe placebo (**suivi médian de 19,2 mois**) ; HR = 0,55 (IC_{95%}=[0,44 ; 0,69] ;

³³ α unilatéral = 0,025

³⁴ α = 0,01129 en test unilatéral

³⁵ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence sur les médianes est de 12,2 mois entre les deux groupes ; HR = 0,73 ; IC_{95%}=[0,59 ; 0,90].

$p = 9,83 \cdot 10^{-8}$ (inférieur au seuil de significativité prédéfini³⁶) (avis du 4 septembre 2019²⁵, ASMR V dans la stratégie),

- la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : un total de 192 décès a été rapporté, dont 83 (24,8 %) dans le groupe ribociclib et 109 (32,3 %) dans le groupe placebo. **La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib** et a été de 40,9 mois (IC_{95%} = [37,8 ; NA]) dans le groupe placebo (**suivi médian de 34,6 mois**) ; HR³⁷ = 0,712 (IC_{95%} = [0,535 ; 0,948], $p = 0,00973$, statistiquement significatif car inférieur au seuil de significativité prédéfini³⁸. **Cette analyse est considérée comme l'analyse finale de la SG** (avis du 22 juillet 2020⁴, ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie seule).

Les nouvelles données **correspondent à une analyse de suivi de la SG** (exploratoire) survenant environ 19 mois après l'analyse finale de la SG. Après un **suivi médian de 53,5 mois**, un total de 308 décès a été rapporté, dont 141 (42 %) dans le groupe ribociclib et 167 (50 %) dans le groupe placebo.

La médiane de SG a été de 58,7 mois (IC_{95%} = [50,3 ; NE]) dans le groupe ribociclib et de 48,0 mois (IC_{95%} = [42,5 ; 52,6]) dans le groupe placebo³⁹.

Les taux de survie estimés à 4 ans ont été de 60 % (IC_{95%} = [54 ; 65]) dans le groupe ribociclib et de 50 % (IC_{95%} = [45 ; 56]) dans le groupe placebo. A 5 ans, les taux de survie ont été de 47 % (IC_{95%} = [38 ; 55]) versus 41 % (IC_{95%} = [34 ; 47]).

Dans toutes les études, la qualité de vie était exploratoire et on ne peut donc pas de tirer de conclusion sur ce critère.

Tolérance

Pour rappel, dans les études cliniques, le profil de tolérance de KISQALI (ribociclib) a été un surcroît de toxicité avec l'ajout de ribociclib avec notamment une fréquence élevée d'événements indésirables de grades 3 et 4. les plus fréquemment rapportés étaient : une hématotoxicité (notamment une neutropénie), un allongement de l'intervalle QT et une toxicité hépatobiliaire. Ces EI sont suivis dans le cadre du plan de gestion des risques.

Les données de tolérance actualisées avec un suivi à long terme montrent un profil de tolérance similaire à celui déjà connu.

Discussion

Au total, les analyses de suivi à long terme de la SG (exploratoires) dans les études MONALEESA-3 (suivi médian 56,3 mois) et MONALEESA-7 (suivi médian 53,5 mois) ont suggéré des résultats sur le bénéfice de l'ajout de ribociclib à l'hormonothérapie cohérents à ceux observés lors de l'analyse finale.

Les différences en médiane de SG dans les analyses de suivi ont été du même ordre que celle observées dans l'étude MONALEESA-2 analysée précédemment par la CT (différence en médiane de SG de 12,5 mois entre les deux groupes, avis de la CT du 4 janvier 2023², ASMR III versus létrozole seul) et été de : 12,2 mois dans l'étude MONALEESA-3, 10,7 mois dans MONALEESA-7.

³⁶ α unilatéral = 0,025

³⁷ 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).

³⁸ $\alpha = 0,01018$

³⁹ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence en médiane de SG a été de 10,7 mois entre les deux groupes. HR = 0,76 ; IC_{95%} = [0,61 ; 0,96]

Il est à noter que le double aveugle a été levé après l'analyse finale de la SG dans les études MONALEESA-3 et MONALEESA-7, et un « switch » a été autorisé (2 patients du groupe placebo dans MONALEESA-3 et 15 patientes du groupe placebo dans MONALEESA-7 ont reçu ribociclib). Il est à noter également qu'un pourcentage non négligeable de patients des deux groupes ont reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de CDK4/5 (14 % du groupe ribociclib et 30 % du groupe placebo dans MONALEESA-3, 13 % du groupe ribociclib et 26 % du groupe placebo dans MONALEESA-7).

Le profil de tolérance à long terme est similaire à celui observé dans les analyses précédentes.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KISQALI (ribociclib) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 En association au létrozole chez les femmes ménopausées

KISQALI (ribociclib) en association au létrozole est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes ménopausées, lors d'un diagnostic au stade avancé ou en cas de rechute tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient, du niveau de preuves en termes de survie globale et des problématiques de tolérance. A ce jour, KISQALI (ribociclib) est le seul inhibiteur de CDK 4/6 à avoir démontré un bénéfice sur la survie globale dans cette indication. Par ailleurs, le profil de tolérance hépatique, cardiaque doit être pris en compte avant la mise en route de ce traitement. Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine pendant le traitement (cf. RCP).

5.1.2 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est un traitement de première ou deuxième ligne, selon les antécédents de traitement, du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient, du niveau de preuves en termes de survie globale et des problématiques de tolérance. A ce jour, seuls VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport au fulvestrant seul. Par ailleurs, concernant KISQALI (ribociclib), le profil de tolérance hépatique, cardiaque doit être pris en compte avant la mise en route de ce

traitement. Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine pendant le traitement (cf. RCP).

5.1.3 Chez les femmes non ménopausées

KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes non ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Faute de données suffisantes, il est rappelé que les inhibiteurs de CDK 4/6 IBRANCE (palbociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) ne sont à ce jour pas recommandés par la Commission chez les femmes non ménopausées (et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme). Ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'un remboursement par la solidarité nationale dans cette indication^{15,16}.

KISQALI (ribociclib) a démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport à l'hormonothérapie seul. Par ailleurs, le profil de tolérance hépatique, cardiaque doit être pris en compte avant la mise en route de ce traitement. Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine pendant le traitement (cf. RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

- ➔ 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 ribociclib en association au fulvestrant est important.
- ➔ KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est un traitement de première ou deuxième ligne, selon les antécédents de traitement, du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire apportée par KISQALI (ribociclib), en association au fulvestrant au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,

- de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- de 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 supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé, reste important en association au fulvestrant 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, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de KISQALI 200 mg (ribociclib) en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aux posologies de l'AMM.

5.3.2 Chez les femmes non ménopausées

- 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 ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH est important.
- KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez les femmes non ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire apportée par KISQALI (ribociclib), en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH, au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
 - de 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 supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé, reste important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de KISQALI 200 mg (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) (HR= 0,724 ; IC_{95%} = [0,568 ; 0,924] ; p = 0,00455) après un suivi médian de 39,4 mois (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 rechute précoce ou tardive et 20 % en deuxième ligne d'hormonothérapie),
- des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 56 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG a été de 53,7 mois dans le groupe ribociclib + fulvestrant et de 41,5 mois dans le groupe fulvestrant + placebo),

et malgré :

- un profil de tolérance connu, notamment marqué par une hématotoxicité, un risque d'allongement de l'espace QT et une toxicité hépatobiliaire,
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 ,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

la Commission considère que KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie 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.

5.4.2 Chez les femmes non ménopausées

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI à une hormonothérapie et à un agoniste de la LH-RH par rapport à l'hormonothérapie seule en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) (HR = 0,712 (IC_{95%} = [0,535 ; 0,948], p = 0,00973), après un suivi

médian de 35 mois (médiane de SG non atteinte dans le groupe ribociclib et de 40,9 mois dans le groupe placebo), en première ligne métastatique dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes non ménopausées (avec environ 40 % de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60 % en rechute d'un traitement au stade localisé dont la moitié en rechute précoce d'une hormonothérapie par tamoxifène),

- des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 53,5 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG de 58,7 mois dans le groupe ribociclib et de 48,0 mois dans le groupe placebo),

et malgré :

- un profil de tolérance connu, notamment marqué par une hématotoxicité, un risque d'allongement de l'espace QT et une toxicité hépatobiliaire,
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de ribociclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 ,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie,

la Commission considère que l'ajout de KISQALI au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et d'un agoniste de la LH-RH, dans la prise en charge en 1^{ère} ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez la femme non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

5.5 Population cible

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

Cette population cible a été estimée à partir des données suivantes :

- En l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 61 214¹¹,
- La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12 %⁴⁰,
- Entre 60 et 70 % des tumeurs du sein sont RH+/HER2-⁴¹ soit entre 36 728 et 42 850 patientes,
- Le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80 %⁹), soit entre 29 382 et 34 280 patientes. Par soustraction, entre 7 346 et 8 570 cas de cancer du sein surviennent chez des patientes non ménopausées.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

⁴⁰ Bouvier A-M, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Etude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France, Avril 2018, p. 38.

⁴¹ Sotiriou, C. & Pusztai, L. Gene-expression signatures in breast cancer. The New England journal of medicine 360, 790-800 (2009).

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

On estime que 12 % des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique ou non resecable⁴⁰, soit entre 3 526 et 4 114 patientes ménopausées et entre 881 et 1 028 patientes non ménopausées. Le pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme a été estimé au minimum 85 %¹ sur la base de données récentes issues de la base ESME évaluant la part des patientes avec une métastases viscérale et des symptômes associés au diagnostic. Ainsi, entre 2 997 et 3 497 patientes ménopausées et entre 749 et 874 patientes non ménopausées seraient éligibles à un traitement de première ligne par KISQALI (ribociclib) en association au létrozole.

La population cible de KISQALI comprend aussi les patientes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique, qui progresseront sous une hormonothérapie de 1^{ère} ligne au stade métastatique et éligibles à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne (correspond à l'indication de KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant). Cependant les données disponibles ne permettent pas de quantifier cette population. Les patientes ayant progressé sous un inhibiteur des CDK 4/6 en 1^{ère} ligne métastatique ne sont pas incluses dans l'estimation de la population cible de KISQALI, l'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 n'étant pas démontré.

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

Cette sous-population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus⁴². Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes ménopausées qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de l'estimation de la population cible de KISQALI (ribociclib), sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2019. Ainsi, le nombre de patientes en rechute tardive a été estimé entre 1 839 et 2 146 patientes ménopausées et entre 460 et 536 patientes non ménopausées.

Compte tenu du pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85 % (cohorte ESME)¹, la population des patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 1 563 et 1 824 patientes ménopausées et entre 391 et 456 patientes non ménopausées.

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

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes qui récidivent dans les 6 ans qui suivent le diagnostic (5 ans de traitement adjuvant puis 12 mois suivant la fin du traitement).

D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or, on estime entre 2 917 et 3 403 patientes ménopausées et entre 729 et 851 patientes non ménopausées en récurrence en 2023 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 6 ans (diagnostic entre 2019 et 2023).

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85 %, entre 2 480 et 2 893 patientes ménopausées récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association KISQALI (ribociclib) + fulvestrant et, entre 620 et 723 patientes non ménopausées

⁴² HAS. Avis de la CT relatif à AFINITOR (évérolimus) dans le cancer du sein avancé en date du 18 décembre 2013 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13308_AFINITOR_PIC_REEV_POP_CIBLE_Avis3_CT13308.pdf

récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à KISQALI en association à un inhibiteur de l'aromatase.

Compte tenu d'une estimation conservatrice du pourcentage de patients avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la population cible de KISQALI (ribociclib) est estimée au minimum à :

- 2 997 à 3 497 patientes ménopausées et 749 à 874 patientes non ménopausées éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population de femmes ménopausées qui progresseront sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique par un IANS et éligibles à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne) ;
- 1 563 à 1 824 patientes ménopausées et 391 à 456 patientes non ménopausées éligibles à une hormonothérapie de 1^{ère} ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;
- 2 480 à 2 893 patientes ménopausées et 620 à 723 patientes non ménopausées éligibles à une hormonothérapie de 1^{ère} ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

La population cible de KISQALI est estimée à entre 8 800 et 10 267 patients par an.

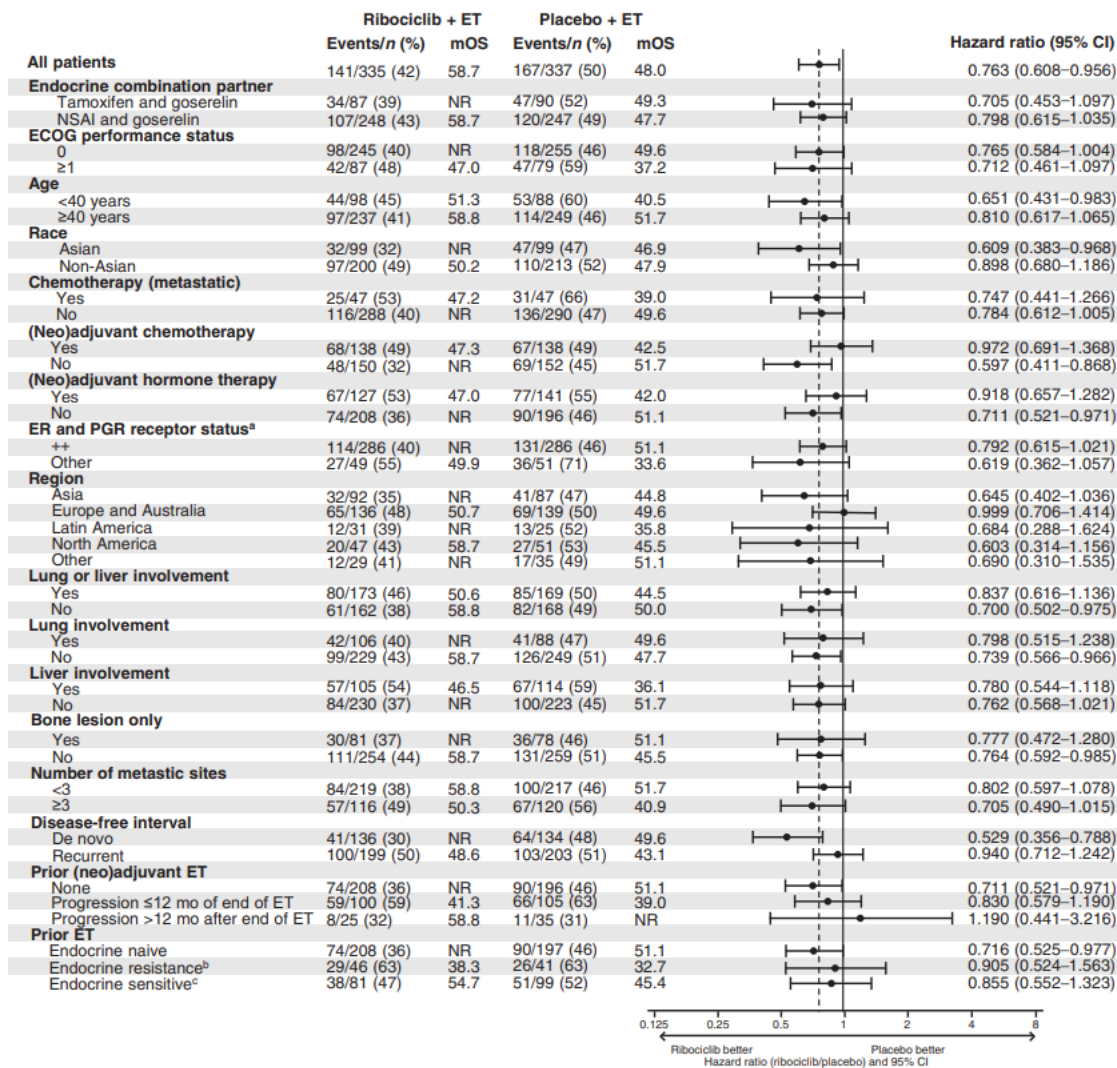
5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexes

Annexe 1 : analyse exploratoire en sous-groupes de la survie globale dans l'étude MONALEESA-7 (analyse du 29 juin 2020)



ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ER, estrogen receptor; mOS, median overall survival; NR, not reached; PGR, progesterone receptor; mo, months. ^a ER and PGR receptor status $\beta\beta$ means that patients were positive for both estrogen and progesterone receptors. ^b Patients who relapsed within the first 2 years of (neo)adjuvant ET. ^c Patients who received prior ET and did not experience relapse within the first 2 years of (neo)adjuvant ET.

Source : Figure 2 - Lu et al. March 2022. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial (Date cut-off 29/06/2020)