

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KISQALI (ribociclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6)

-  **Intérêt clinique important en association au fulvestrant mais pas d'avantage clinique démontré par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^e ligne d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à long terme dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2-.**
-  **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les femmes non ménopausées et chez les femmes ménopausées en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à long terme**

L'essentiel

- KISQALI (ribociclib) a l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en association au fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.
- L'ajout du ribociclib au fulvestrant allonge la médiane de survie sans progression avec un gain absolu de 7,7 mois par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique et sans gain en survie globale à ce jour et au prix d'une toxicité plus importante notamment en termes de neutropénie, de troubles hépatobiliaire et cardiaque.
- Faute de donnée, cette association n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en cas d'atteinte viscérale symptomatique et chez les femmes non ménopausées.

Indication préexistante*

KISQALI (ribociclib) a déjà l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées et a également obtenu une extension d'indication en association à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée.

Stratégie thérapeutique

- Le choix du traitement systémique du cancer du sein localement avancé ou métastatique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.
- En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie lorsque la tumeur est RH+/HER2-.
- Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1^{ère} ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

- Chez les femmes non ménopausées, le tamoxifène est une option de 1^{ère} ligne, chez les femmes non prétraitées par un antiestrogène au stade avancé.
- En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 [IBRANCE (palbociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)], tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'évérolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

■ Chez les femmes ménopausées :

- En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, représente une option supplémentaire, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, selon les antécédents de traitement.
- En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de KISQALI à une hormonothérapie n'a pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

L'ajout systématique d'un inhibiteur sélectif des CDK 4/6 à une hormonothérapie, dès la première ligne d'hormonothérapie au stade avancé, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables et avec en particulier pour KISQALI une toxicité cardiaque et hépatique plus marquées, et qu'aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. Dans ce contexte, si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 au fulvestrant est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) doit notamment prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de KISQALI (ribociclib) imposant des précautions d'emploi (cf RCP de KISQALI).

- Chez les femmes non ménopausées : faute de donnée, KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Données cliniques

- Une étude de phase III (MONALEESA-3) a comparé l'efficacité et la tolérance du ribociclib + fulvestrant à celle d'un placebo + fulvestrant chez 726 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne métastatique (groupe ribociclib : 484 /groupe placebo : 242). Le suivi médian était de 20,4 mois. Les patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique ou toute autre atteinte rendant les patientes inéligibles à un traitement par hormonothérapie, ainsi que les patientes ayant des métastases au niveau du système nerveux central n'étaient pas éligibles.
- Concernant le critère de jugement principal, la médiane de survie sans progression a été de 20,5 mois dans le groupe ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant, soit un gain absolu de 7,7 mois, (HR=0,59, IC_{95%} [0,48 ; 0,73] ; p=4,10.10⁻⁷.
A l'issue de la 1^{ère} analyse intermédiaire (sur 4 prévues au protocole), la supériorité du groupe ribociclib sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a pas été démontrée.
- Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe létrozole + fulvestrant que dans le groupe létrozole seul, notamment :
 - les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement : 17,2% versus 6,2%,
 - les événements indésirables de grades ≥ 3 : 78,3% versus 29,4% ; principalement : neutropénie (42,4% versus 0%), augmentation des ALAT et/ou ASAT (14,5% versus 1,2%).
- Les risques importants identifiés au PGR sont la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et la toxicité cardiaque avec l'allongement du QT.
- Aucune donnée n'a été fournie afin d'étayer l'association du ribociclib au fulvestrant spécifiquement chez les femmes non ménopausées.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est :
 - chez les femmes ménopausées :
 - important en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
 - insuffisant en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;

- chez les femmes non ménopausées : insuffisant.
- L'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé HR+/HER2- chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 juillet 2019 (CT-17566)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »