

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ribociclib

KISQALI 200 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

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

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement de KISQALI en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, à haut risque de rechute

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Compte-tenu :

- de la quantité d'effet très modeste lors d'une démonstration de supériorité de ribociclib (KISQALI) en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (différence de 3,3 points sur le pourcentage iDFS à 3 ans lors de l'analyse principale avec un suivi médian 27,7 mois, et de 3,1 points entre les 2 groupes lors de l'analyse finale avec un suivi médian de 33,3 mois),
- de l'impossibilité de considérer l'iDFS comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances,
- de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour le patient (étude en « ouvert », censures précoces nombreuses et persistantes),
- de l'absence de données robustes sur la survie globale (critère secondaire non hiérarchisé),
- du profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité dans le contexte d'un traitement adjuvant : arrêts de traitement pour événements indésirables (21,1 % dans le groupe ribociclib et 5,3 % dans le groupe hormonothérapie seule), et événements indésirables de grades ≥ 3 (64,1 % dans le groupe ribociclib et 19,7 % dans le groupe hormonothérapie seule) principalement hématologiques et hépatiques,

en l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère que KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute.

Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude NATALEE	10
3.2.2 Données issues des comparaisons indirectes	16
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données issues de l'étude NATALEE	16
3.3.2 Données issues du RCP	18
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.3.4 Données issues des PSUR (<i>Periodic Safety Update Reports</i>)	19
3.4 Modification du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexes	24

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 – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : Cancer du sein précoce « KISQALI est indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, à haut risque de rechute (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection). Chez les femmes en pré/périménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	ribociclib (L01EF02) KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé – 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)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2017. AMM initiale en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-. Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication dans le cancer du sein précoce le : 25/11/2024
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – 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	« La dose recommandée est de 400 mg (deux 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 patients atteints d'un cancer du sein précoce, KISQALI doit être pris pendant 3 ans ou jusqu'à la rechute de la maladie ou 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 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'IA. Chez les femmes en pré/périménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de la LHRH ». Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. Il existe un autre inhibiteur de CDK4/6 dans l'indication évaluée (abémaciclib).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe une demande de prise en charge est en cours : au Royaume-Unis, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, KISQALI (ribociclib) a obtenu l'extension d'indication suivante : « <i>KISQALI is indicated in combination with an aromatase inhibitor for the adjuvant treatment of adults with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative stage II and III early breast cancer at high risk of recurrence.</i> »
Autres indications de l'AMM	KISQALI (ribociclib) est également indiqué dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 mai 2025. • Date d'adoption : 11 juin 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 16 juillet 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 et représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein^{1,2}.

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

Le cancer du sein localisé RH+/HER2- présente un risque de récurrence locale et métastatique significatif. 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

¹ 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;

² 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;

primaire^{3,4,5,6}. Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé durant la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients rechutent, soit sous forme de métastases à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale.

Par ailleurs, le cancer du sein constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective et sexuelle, familiale et professionnelle, en lien notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, et à la dépression.

Épidémiologie

Avec une incidence estimée à 61 214 nouveaux cas par an en 2023⁷, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (33 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018⁸, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

En France, sur la période 2009-2012, 59 % des patientes atteintes d'un cancer du sein étaient diagnostiquées à un stade localisé ou localement avancé et 12 % à un stade avancé (d'emblée métastatique ou non résécable)⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

Au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif : il vise à guérir définitivement la maladie en l'éliminant et en prévenant sa récurrence.

La prise en charge du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2- varie selon la présence de certains critères clinico-pathologiques et/ou moléculaires (selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire). Selon les recommandations européennes de l'ESMO (2024)¹⁰ et le référentiel français SENORIF 2021-2022¹¹, la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- précoce s'appuie sur une stratégie multimodale qui repose sur la chirurgie (conservatrice ou mastectomie), et peut comporter une chimiothérapie et une radiothérapie. L'hormonothérapie est utilisée chez tous les patients ayant un cancer du sein RH+ sauf contre-indication¹⁰.

Après la chirurgie, les patients peuvent recevoir ou non une chimiothérapie, et une hormonothérapie adjuvante. La décision de traitement reposera sur l'évaluation du risque de récurrence dépendant des facteurs pronostiques révélés lors des examens cliniques et anatomopathologiques.

La chimiothérapie est préconisée lorsque le risque de rechute est important. En cas de chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante), l'hormonothérapie est administrée de manière séquentielle et est recommandée pour toutes les patientes ayant un cancer du sein RH+/HER2-.

³ 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;

⁴ 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;

⁵ 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 ;

⁶ 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 ;

⁷ Panorama des cancers en France. Edition 2023. Institut National du Cancer (INCa)

⁸ Defossez, 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)

⁹ Bouvier A-M et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum. Santé publique France. Avril 2018

¹⁰ Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2024;35(2):159-82.

¹¹ SENORIF (référentiel Francilien de pathologie mammaire). Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022.

Le choix de l'hormonothérapie et sa durée sont orientés par le statut ménopausique de la patiente et, à l'instar de la chimiothérapie, par le niveau de risque de récurrence.

Ainsi, les dernières recommandations de l'ESMO (2024)¹⁰ préconisent (Figure 1) :

– **Chez les femmes non ménopausées**

- Si stade I et profil de risque biologique favorable : tamoxifène seul ;
- Si « haut risque de récurrence » : suppression de la fonction ovarienne (SFO) soit par analogue de la LHRH (goséréline ou leuproréline), soit par chirurgie ou irradiation, associée au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase ;

– **Chez les femmes ménopausées**

- Quel que soit le risque de récurrence : inhibiteur de l'aromatase, ou tamoxifène suivi d'inhibiteur de l'aromatase. Tamoxifène seul peut être proposé pour les plus bas risques ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase.

– **Chez les hommes**, le tamoxifène est le traitement antihormonal adjuvant de référence.

La durée de l'hormonothérapie est au minimum de cinq ans et est réévaluée en fonction du risque de rechute.

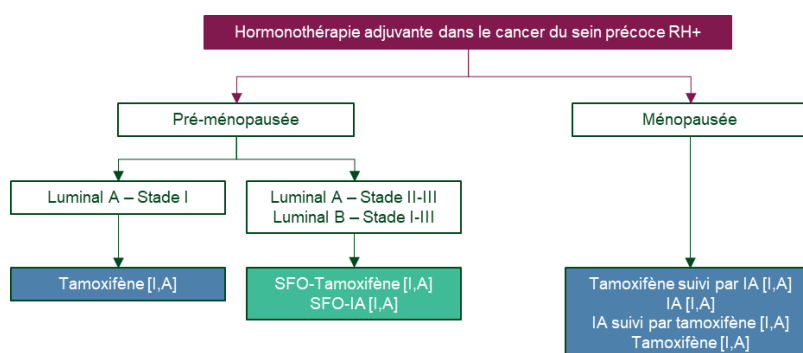


Figure 1 : Hormonothérapies adjuvantes dans le cancer du sein précoce RH+, recommandations de l'ESMO 2024¹⁰

Un autre inhibiteur de CDK 4/6, VERZENIOS (abémaciclib), est déjà indiqué en première intention et doit être administré en association à une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-¹², avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute défini par les critères suivants, selon l'EMA et les données cliniques¹³ :

- ➔ ≥4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs (N2 ou N3),
- ➔ ou 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs (N1) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire ≥5 cm (T3).

Les recommandations ESMO (2024)¹⁰ préconisent l'abémaciclib pendant 2 ans en association à une hormonothérapie, comme traitement adjuvant chez les patients à haut risque de rechute.

¹² A noter que chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de la LHRH.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VERZENIOS (abémaciclib) dans le cancer du sein précoce RH+/HER2- en date du 24 mai 2023 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20208_VERZENIOS_PIC_REEV_AvisDef_CT20208.pdf [consulté le 19/05/2025]

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Aujourd'hui les comparateurs pertinents de KISQALI (ribociclib) dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute sont :

- les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrazole),
- les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens (IAS) : AROMASINE (exémestane),
- les anti-œstrogènes : NOLVADEX (tamoxifène),
- les inhibiteurs des CDK 4/6 : VERZENIOS (abémaciclib). A noter que KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) ont fait l'objet d'un développement concomitant, le premier patient inclus dans l'étude NATALEE ayant eu lieu le 07 décembre 2018 et VERZENIOS (abémaciclib) ayant obtenu son AMM le 1er avril 2022.

Chez les patientes en péri/préménopause, les agonistes de la LHRH (goséréline ou leuproréline) associés aux hormonothérapies sont pris en charge uniquement chez les patients ayant un cancer du sein avancé. Ne se situant pas au même stade la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de KISQALI (ribociclib).

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : 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
Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)				
AROMASINE (exémestane) Pfizer et génériques	Aromasine est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.	11 octobre 2017 (renouvellement) 18/10/2006 (inscription)	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène dans le cadre d'une hormonothérapie adjuvante de 5 ans chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes (avis 2006)
Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien (IANS)				
ARIMIDEX (anastrozole) Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals et génériques	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée.	7 octobre 2015 (renouvellement) 19 mai 2004 (inscription)	Important	NA
	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.	7 octobre 2015 (renouvellement)	Important	NA
FEMARA (létrazole) Novartis et génériques	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.	2 décembre 2015 (renouvellement) 3 janvier 2007 (inscription)	Important	ASMR III en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au tamoxifène (avis de 2007)

	Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.	2 décembre 2015 (renouvellement) 19 octobre 2005 (inscription)	Important	ASMR III en termes d'efficacité en tenant compte des résultats de tolérance et de qualité (avis de 2005)
--	---	---	-----------	--

Anti-œstrogène

NOLVADEX (tamoxifène) Astrazeneca et génériques	Traitement du carcinome mammaire : – soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives), – soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone.	19 septembre 2018 (renouvellement)	Important	NA
---	---	------------------------------------	-----------	----

Inhibiteur de CDK 4/6

VERZENIOS (abémaciclib) Lilly	VERZENIOS en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute (voir rubrique 5.1). Chez les femmes en pré/pérимénopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)	24 mai 2023	Modéré	ASMR V par rapport à l'hormonothérapie standard seule.
-------------------------------------	---	-------------	--------	--

A noter que LYNPARZA (olaparib) dispose d'une AMM et est pris en charge chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-négatif porteur d'un variant pathogène du gène BRCA1/2. Du fait de la spécificité de cette population, LYNPARZA (olaparib) n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de KISQALI (ribociclib), il ne s'adresse pas à prendre en charge les mêmes patients.

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- précoce peut se faire par de la chirurgie et la radiothérapie, mais ces traitements ne se situent pas au même stade de la stratégie thérapeutique que KISQALI (ribociclib).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge du cancer du sein précoce RH+/HER2-.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KISQALI (ribociclib) repose principalement sur une étude de phase III, **NATALEE**, randomisée (1 :1), ouverte, multicentrique, ayant comparée ribociclib en association à une hormonothérapie adjuvante par rapport à l'hormonothérapie adjuvante seule en tant qu'un traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute.

Le laboratoire a également fourni les données issues d'une comparaison indirecte ajustée (MAIC) non ancrée ayant comparé le ribociclib + hormonothérapie (HT) et HT seule (dans l'étude NATALEE) par rapport à l'abémaciclib + HT et HT seule (dans l'étude MonarchE).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude NATALEE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée (1 :1), ouverte, multicentrique, réalisée chez 5101 patients ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ribociclib en association à une hormonothérapie adjuvante par rapport à l'hormonothérapie adjuvante seule chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- à haut risque de rechute.

Dates de recrutement (1^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 07/12/2018 – 20/04/2021.

La randomisation était stratifiée sur :

- Statut ménopausique : femmes pré-ménopausées et hommes versus femmes ménopausées,
- Stade anatomique selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8^{ème} édition : stade II versus stade III,
- Chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante antérieure : oui versus non,
- Région géographique : Amérique du Nord/Europe de l'Ouest/Océanie versus reste du monde.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- femme pré ou post ménopausée ou homme âgé de 18 ans ou plus ;
- confirmation histologique d'un adénocarcinome invasif primitif unilatéral du sein dont le diagnostic cytologique ou histologique initial a eu lieu dans les 18 mois précédant la randomisation. Les patients ayant une tumeur multicentrique et/ou multifocale étaient éligibles si toutes les lésions examinées histologiquement répondaient aux critères d'inclusion anatomopathologiques (cf. RE, RP et HER2, ci-après) ;
- cancer du sein avec confirmation de l'expression positive des récepteurs à l'œstrogène (RE+) et/ou à la progestérone (RP+) ;
- cancer du sein ne présentant pas d'expression du récepteur HER2 (i.e. HER2-négatif) ;
- en cas d'hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante antérieure, la randomisation devait avoir lieu dans les 12 mois suivant la date de début du traitement endocrinien. Les traitements de suppression de la fonction ovarienne ou d'hormonothérapie courte pour préservation de la fertilité n'étaient pas considérés comme une hormonothérapie néoadjuvante/adjuvante. Si le

patient recevait du tamoxifène comme traitement adjuvant, une période d'élimination de 5 demi-vies (i.e. 35 jours) avant la randomisation était nécessaire ;

- score de performance ECOG 0 ou 1 ;
- patient ayant subi une résection chirurgicale complète de la tumeur, c'est-à-dire avec marge chirurgicale saine (R0) et appartenant à l'une des catégories décrites dans la figure suivante :

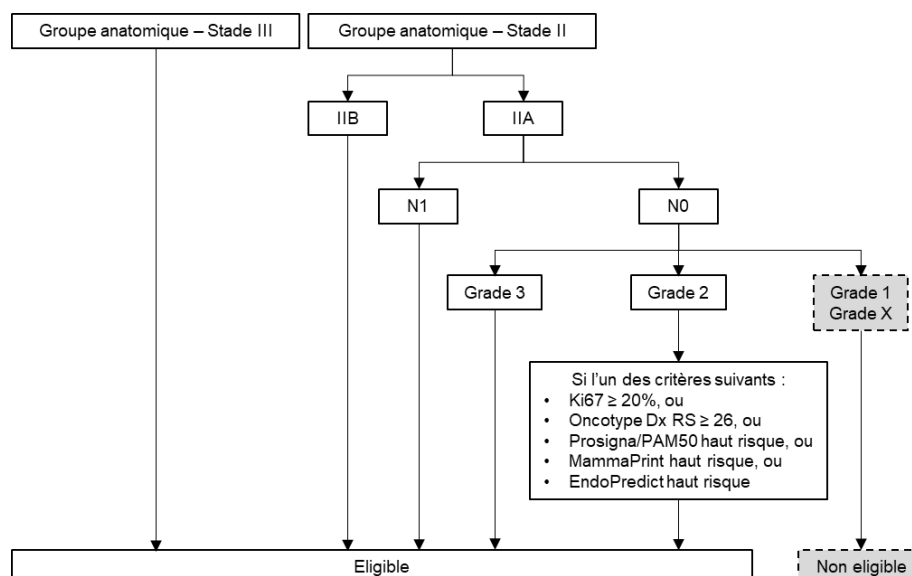


Figure 2 : Etude NATALEE - inclusion des patients selon le stade II ou III [selon la définition de l'American Joint Committee on Cancer Staging Manual (AJCC)¹⁴, 8^{ème} édition]

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 ;
- traitement antérieur par anthracyclines à des doses cumulées de 450 mg/m² ou plus pour la doxorubicine, ou de 900 mg/m² ou plus pour l'épirubicine ;
- métastases à distance du cancer du sein au-delà des ganglions lymphatiques régionaux et/ou signes de récurrence après la chirurgie curative ;
- maladie cardiaque cliniquement significative et non contrôlée et/ou anomalie de repolarisation cardiaque.

Traitements reçus

Un total de 5101 patients a été randomisé (1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe ribociclib + hormonothérapie (HT) (n = 2549)**
 - ribociclib 400 mg (2 comprimés) une fois par jour par voie orale, du J1 à J21 suivi de 7 jours de pause (cycle de 28 jours), pendant 36 mois (environ 39 cycles au total) ;
 - hormonothérapie :
 - femmes ménopausées :
 - létrozole 2,5 mg une fois par jour par voie orale ou anastrozole 1 mg une fois par jour par voie orale, pendant 60 mois ;
 - femmes pré-ménopausées ou hommes :

¹⁴ Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer, 2017

- létrozole 2,5 mg une fois par jour par voie orale ou anastrozole 1 mg une fois par jour par voie orale, pendant 60 mois, et
 - goséréline 3,6 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée au jour 1 (± 3) de chaque cycle de 28 jours, pendant 60 mois ;
- **Groupe hormonothérapie (HT) seule (n = 2552)**
- femmes ménopausées :
 - létrozole 2,5 mg une fois par jour par voie orale ou anastrozole 1 mg une fois par jour par voie orale, pendant 60 mois ;
 - femmes pré-ménopausées ou hommes :
 - létrozole 2,5 mg une fois par jour par voie orale ou anastrozole 1 mg une fois par jour par voie orale, pendant 60 mois, et
 - goséréline 3,6 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée au jour 1 (± 3) de chaque cycle de 28 jours, pendant 60 mois.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été **la survie sans maladie invasive (iDFS)** définie par le délai entre la randomisation et la date de première apparition d'un des événements suivants selon les critères STEEP^{15,16}, évalué par l'investigateur, dans la population ITT¹⁷ :

- récurrence locale ou régionale invasive ;
- récurrence à distance ;
- décès (toutes causes confondues) ;
- cancer du sein invasif controlatéral ;
- deuxième cancer invasif primitif (non mammaire), à l'exclusion des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires de la peau).

Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans récurrence (RFS), la survie sans maladie à distance (DDFS), la survie globale (OS) et l'évaluation de la qualité de vie. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Analyses statistiques

Trois analyses intermédiaires (la dernière ayant été ajoutée dans la version 4 du protocole, en cours d'inclusions) et une analyse finale étaient prévues au protocole de l'étude, utilisant une fonction de dépense alpha de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) :

- analyse de futilité : après environ 200 événements d'iDFS, réalisée le 03/09/2021,
- analyse intermédiaire n°2 : après environ 350 événements d'iDFS, réalisée le 15/08/2022,
- analyse intermédiaire n°3 (analyse principale) : après environ 425 événements d'iDFS réalisée le 11/01/2023 (p unilatéral < 0,0129),

¹⁵ Critère STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points) : définitions normalisées pour les critères d'efficacité (dans les essais sur le cancer du sein adjuvant).

¹⁶ Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. J Clin Oncol. 2021;39(24):2720-2731. doi:10.1200/JCO.20.03613

¹⁷ La population ITT a inclus tous les patients randomisés.

- analyse finale : après environ 500 événements d'iDFS, réalisée le 21/07/2023.

Une analyse supplémentaire de la survie globale (OS) a été ajoutée 2 ans après la première analyse de l'iDFS et à la fin de l'essai clinique (analyse exploratoire du 29/04/2024).

Les résultats d'efficacité présentés dans cet avis sont ceux de la 3ème analyse intermédiaire, devenue l'analyse principale (11/01/2023) et de l'analyse finale (21/07/2023).

Les résultats de l'analyse la plus récente du 29/04/2024 sont décrits à titre exploratoire.

Population de l'étude

Au total 5101 patients ont été randomisés (2549 patients dans le groupe ribociclib + HT et 2552 patients dans le groupe HT seule). La quasi-totalité des patients était de sexe féminin (99,6%). L'âge médian des patients était de 52 ans.

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les deux groupes.

Concernant le statut ménopausique des patientes, 55,7 % des patientes étaient ménopausées [55,8 % dans le groupe ribociclib + hormonothérapie (HT) et 55,6 % dans le groupe HT seule].

Au total, 39,7 % des patients du groupe ribociclib + HT et 40,5 % dans le groupe HT seule étaient au stade II de la maladie. Le pourcentage de patients au stade III de la maladie était de 59,9 % dans le groupe ribociclib + HT et de 59,2 % dans le groupe HT seule.

A cette date de point, 77,8% des patients du groupe ribociclib + HT et 71,6% du groupe HT seule étaient encore sous traitement. La raison principale d'arrêt de traitement par ribociclib a été la survenue d'événements indésirables (18,7 %). La raison principale d'arrêt de traitement par l'hormonothérapie a été la rechute (respectivement 5,6 % et 7,3 %).

Parmi les patientes ayant arrêté le ribociclib, 20,2 % des patients avaient terminé les 3 ans de traitement par ribociclib. La principale raison d'arrêt du ribociclib a été la survenue d'un événement indésirable (18,7 %).

Traitements antérieurs

Concernant les traitements anticancéreux reçus précédemment, tous les patients sauf un dans le groupe ribociclib + HT avaient reçu une chirurgie antérieure.

Une radiothérapie antérieure avait été réalisée chez 89,9 % des patients du groupe ribociclib + HT et chez 90,2 % des patients du groupe HT.

Au total, 88,1 % des patients avaient reçu une chimiothérapie, en situation adjuvante et/ou néoadjuvante (47,9 % et 42,7 %). Il s'agissait principalement d'anthracyclines et de taxanes (79,4 % et 83,9 %).

Le pourcentage de patients ayant reçu une hormonothérapie antérieure était de 71,1 %. Il s'agissait majoritairement d'inhibiteurs de l'aromatase (dans 62,6 % des cas).

Les patients étaient dans l'ensemble en bon état général : 83,1% de statut ECOG 0 et 16,8% de statut ECOG 1.

Résultats sur le critère de jugement principal - la survie sans maladie invasive (iDFS)

A la date de la 3^e analyse intermédiaire du 11/01/2023 (devenue analyse principale), après un suivi médian d'environ 27,7 mois, 426 événements ont été observés : 7,4 % (189/2549) dans le groupe ribociclib + HT et 9,3 % (237/2552) dans le groupe HT seule. Ribociclib + HT a démontré sa supériorité

par rapport à HT seule sur l'iDFS : HR = 0,748 ; IC_{95%} = [0,62 ; 0,91], p unilatéral = 0,0014 (< seuil 0,0129).

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 3 ans était de 90,4 % (IC_{95%} [88,6 ; 91,9]) dans le groupe ribociclib + HT et de 87,1 % (IC_{95%} = [85,3 ; 88,8]) dans le groupe HT seule.

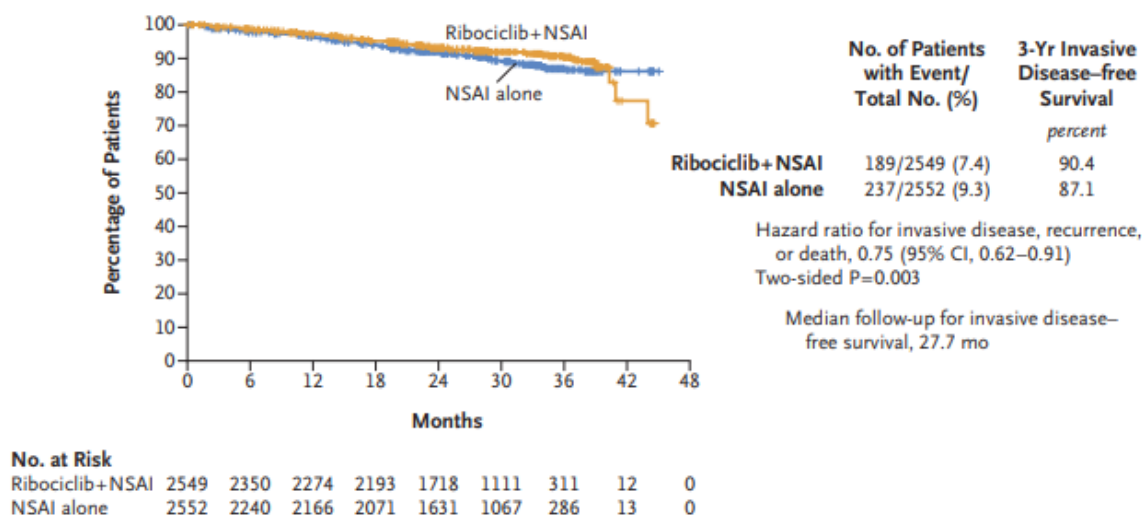


Figure 3 : Etude NATALEE - Courbe de Kaplan-Meier concernant la survie sans maladie invasive (population ITT) – analyse du 11 janvier 2023

Tableau 2 : Etude NATALEE – résultats d'iDFS de l'analyse du 11 janvier 2023 (Population ITT)

	Groupe ribociclib + HT (N = 2 549)	Groupe HT (N = 2 552)
Type du premier événement d'iDFS, n (%)		
Récidive invasive ipsilatérale	8 (0,3)	7 (0,3)
Récidive invasive locale/régionale	19 (0,7)	35 (1,4)
Récidive à distance	120 (4,7)	170 (6,7)
Cancer du sein invasif controlatéral	7 (0,3)	9 (0,4)
Décès, n (%)	13 (0,5)	7 (0,3)
Deuxième cancer primitif invasif	30 (1,2)	28 (1,1)
Raisons des censures iDFS		
Nombre de patients censurés, n (%)	2360 (92,6)	2315 (90,7)
En cours de traitement, sans événement	2134 (83,7)	1972 (77,3)
Retrait du consentement	213 (8,4)	324 (12,7)
Perdu de vue	13 (0,5)	19 (0,7)

A titre indicatif, des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées selon les critères de stratification de la randomisation (cf. annexe 1).

A la date de l'analyse finale du 21/07/2023, après 33,3 mois de suivi médian (5,6 mois supplémentaires par rapport à la date de l'analyse principale), 509 événements ont été observés : 8,9 % (226/2549)

dans le groupe ribociclib + HT et 11,1 % (283/2552) dans le groupe HT seule. (HR = 0,749 ; IC_{95%} = [0,628 ; 0,892], p unilatéral = 0,0006 (< seuil 0,0202)).

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 3 ans était de 90,7 % (IC_{95%} = [89,3 ; 91,8]) dans le groupe ribociclib + HT et de 87,6 % (IC_{95%} = [86,1 ; 88,9]) dans le groupe HT seule.

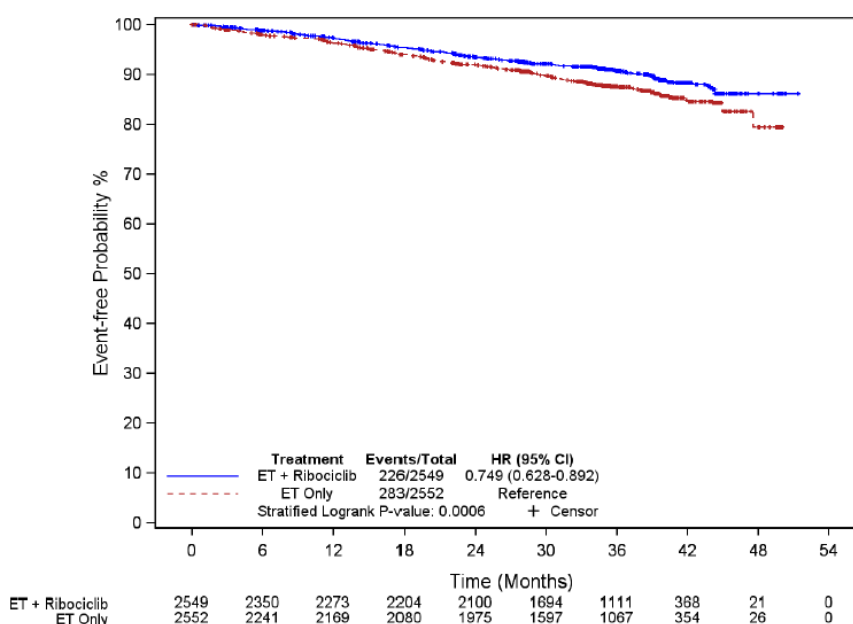


Figure 4 : Etude NATALEE - Courbe de Kaplan-Meier concernant la survie sans maladie invasive (population ITT) – analyse du 21 juillet 2023

A la date de l'analyse exploratoire du 29/04/2024, après 44,2 mois de suivi médian, 603 événements ont été observés : 10,3 % (263/2549) dans le groupe ribociclib + HT et 13,3 % (340/2552) dans le groupe HT seule.

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 3 ans a été de 90,8 % (IC_{95%} = [89,5 ; 91,9]) dans le groupe ribociclib + HT et de 88,1 % (IC_{95%} = [86,7 ; 89,4]) dans le groupe HT seule.

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 4 ans a été de 88,5 % (IC_{95%} = [87,1 ; 89,8]) dans le groupe ribociclib + HT et de 83,6 % (IC_{95%} = [81,8 ; 85,2]) dans le groupe HT seule.

Lors de cette analyse, le pourcentage de récurrence à distance a été de 6,9% dans le groupe ribociclib + HT et de 9,6% dans le groupe HT seule.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NATALEE dans des analyses exploratoires à l'aide de 4 questionnaires : EORTC QLQ-C30¹⁸, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L et HADS. Néanmoins, compte-tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹⁸ Le questionnaire EORTC QLQ-C30, auto-questionnaire général de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse, est composé de 30 items permettant d'évaluer 15 dimensions de qualité de vie.

3.2.2 Données issues des comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni les données issues d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (matching adjusted indirect comparison, MAIC) ayant comparé le ribociclib à l'abémaciclib. Les données utilisées ont été les données individuelles pour les patients traités par KISQALI (ribociclib) dans l'étude NATALEE et les données agrégées publiées pour les patients traités par VERZENIOS (abémaciclib) dans l'étude monarchE.

Cette comparaison indirecte est considérée de faible niveau de preuve compte tenu de nombreux biais identifiés, notamment :

- des différences entre les populations des deux essais, ce qui a conduit à restreindre cette comparaison aux seuls malades à haut risque de l'essai NATALEE, représentant 65 % des patients inclus dans le groupe ribociclib, ainsi qu'une diminution (de plus des 2 tiers) de la taille des traités par ribociclib après pondération,
- des différences résiduelles qui persistent après pondération, sur 2 facteurs (statut des récepteurs hormonaux notamment, et localisation tumorale) sélectionnés par les 3 cliniciens (ou l'analyse des données) comme ayant une valeur pronostique, source d'un biais de confusion non contrôlé,
- la non prise en compte de l'existence de modificateurs d'effet alors que plusieurs modificateurs d'effet avaient possiblement été rapportés sur les données de monarchE, notamment la taille de la tumeur, la ménopause et le statut ECOG,
- la possibilité d'un biais de confusion non mesuré commun aux méthodes de comparaison indirecte,
- le fait que la MAIC soit non ancrée, ce qui est plus contraignant en termes d'hypothèses sous-jacentes, alors qu'une MAIC ancrée semblait possible.

Par conséquent, les résultats de cette comparaison indirecte ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude NATALEE

Au total, 4967 patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ont été inclus dans l'analyse de tolérance : 2526 dans le groupe ribociclib + HT et 2441 dans le groupe HT seule.

A la date de l'analyse de suivi du 29/04/2024, tous les patients du groupe ribociclib + HT avaient arrêté le ribociclib. La durée médiane de suivi des patients du groupe ribociclib + HT était de 49,6 mois.

Au total, 98,1 % des patients du groupe ribociclib + HT et 88,3 % des patients du groupe HT ont présenté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude.

Des réductions de dose de ribociclib ont été rapportés chez 27,2 % des patients.

Événements indésirables toutes causes de grade ≥ 3

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 2 %) ont été : neutropénie (28,1 % dans le groupe ribociclib + HT et 0,5 % dans le groupe HT seule), neutrophiles diminués (respectivement 17,7 % et 0,3 %), ALAT augmentés (respectivement 7,7 % et 0,7 %), ASAT augmentés (respectivement 4,6 % et 0,6 %), leucocyte diminué (respectivement 3,8 % et 0,2 %) et leucopénie (respectivement 3,7 % et 0,1 %).

Événements indésirables graves

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 14,8 % des patients du groupe ribociclib + HT et 10,9 % des patients du groupe HT seule.

Les EIG les plus fréquents ont été : COVID-19 (respectivement 0,8 % et 0,5 %), embolie pulmonaire (respectivement 0,6 % et 0,2 %), pneumonie (respectivement 0,6 % et 0,4 %) et dyspnée (respectivement 0,5 % et 0,2 %).

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapporté 21,1 % des patients du groupe ribociclib + HT et chez 5,3 % des patients du groupe HT seule. Les EI ont été principalement hépatiques.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquents (≥ 20%) dans le groupe ribociclib + HT étaient : neutropénie (62,8 %), infections (50,7 %), toxicité hépatobiliaire (26,7 %) et leucopénie (23,7 %).

Tableau 3 : EI d'intérêt particulier - Analyse du 29/04/2024 (population de tolérance)

	Groupe ribociclib + HT (N = 2 526)	Groupe HT (N = 2 441)
EI d'intérêt particulier de type myélosuppression		
Neutropénie	1587 (62.8)	111 (4.5)
Grade ≥ 3	1121 (44,4)	21 (0,9)
Leucopénie	599 (23.7)	113 (4.6)
Grade ≥ 3	203 (8,0)	10 (0,4)
Anémie	222 (8.8)	81 (3.3)
Grade ≥ 3	9 (0.4)	8 (0,3)
Thrombocytopénie	165 (6.5)	56 (2,3)
Grade ≥ 3	6 (0,2)	3 (0,1)
Autre	1 (<0.1)	1 (< 0,1)
Grade ≥ 3	1 (<0.1)	1 (< 0,1)
EI d'intérêt particulier de type non-myélosuppression		
Infections	1281 (50.7)	906 (37.1)
Grade ≥ 3	147 (5,8)	80 (3,3)
Toxicité hépatobiliaire	675 (26.7)	279 (11.4)
Grade ≥ 3	218 (8,6)	42 (1,7)
Toxicité rénale	154 (6.1)	62 (2.5)
Grade ≥ 3	7 (0,3)	0
Allongement de l'intervalle QT	136 (5.4)	38 (1.6)
Grade ≥ 3	258 (1,0)	17 (0,7)
Maladie pulmonaire interstitielle/ Pneumopathie	41 (1.6)	21 (0,9)
Grade ≥ 3	0	2 (0,1)
Toxicité sur la reproduction	4 (0.2)	7 (0.3)
Grade ≥ 3	1 (<0.1)	2 (0.1)

Source : rapport d'étude clinique de NATALEE (gel de la base au 29/04/2024)

Décès

Le pourcentage de décès après la survenue d'un EI a été de 0,6 % dans le groupe ribociclib + HT et de 0,2 % dans le groupe HT seule. A noter que le pourcentage de décès au cours du traitement a été de 0,8 % (n=20/2526) et 0,4 % (n=9/2441).

3.3.2 Données issues du RCP

D'après les données du RCP, les EI les plus fréquents étaient la neutropénie, les infections, les nausées, les céphalées, la fatigue, la leucopénie et les anomalies du bilan hépatique.

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

Neutropénie

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, la neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (62,5 %) et une diminution de la numération des neutrophiles de grade 3 ou 4 (basée sur les résultats de laboratoire) a été rapportée chez 45,1 % des patients recevant KISQALI en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA).

Toxicité hépatobiliaire

Dans les études cliniques de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, des augmentations des transaminases ont été observées.

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, 80,9 % (165/204) des augmentations des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement.

Allongement de l'intervalle QT

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, des événements d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez 5,3 % des patients du groupe KISQALI associé à un IA et 1,4 % des patients du groupe IA seul. Dans le bras KISQALI associé à un inhibiteur de l'aromatase (IA), les événements d'allongement de l'intervalle QT étaient essentiellement un QT prolongé à l'ECG (4,3 %), qui était le seul effet indésirable de KISQALI confirmé. Des interruptions de traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QT et de syncope ont été rapportées chez 1,1 % des patients traités par KISQALI.

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KISQALI (ribociclib) (version 8.2 du 9 octobre 2024) 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 transparence¹⁹, le tableau des risques surveillés via le PGR n'a pas été modifié.

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

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence¹⁹, un rapport périodique de tolérance (PSUR) a été publié :

→ PSUR couvrant la période du 13 mars 2023 au 12 mars 2024

Depuis la commercialisation de KISQALI (ribociclib), l'exposition internationale cumulée de ribociclib en post-commercialisation (entre le 13 mars 2017 et le 12 mars 2024), est estimée à 201 297 patient-années.

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

- évènements thromboemboliques veineux,
- érythème multiforme,
- œdème pulmonaire,
- second cancer primitif.

Le risque évènements thromboembolique veineux a été catégorisé en « risque important potentiel » pour suivi dans les PSUR mais il n'y a pas eu de mise à jour de l'information produit à ce jour.

3.4 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.

¹⁹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 26 mars 2025 relatif à KISQALI (réévaluation). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KISQALI \(ribociclib\) - Cancer du sein](#) [consulté le 30/04/2025]

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude NOLEETA	Etude de non-infériorité de phase 3, multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de la désescalade de chimiothérapie adjuvante (omission) chez des patientes atteintes de cancer du sein précoce RH+/HER2- traitées par ribociclib associé à l'hormonothérapie adjuvante.	Fin 2031
Etude Adjuvant WIDER	Etude multicentrique de phase 3b mono-bras pour caractériser l'efficacité et la tolérance du ribociclib adjuvant dans une large population de patients atteints de cancer du sein précoce RH+/HER2-.	Mai 2031
Etude ROSALEE	Étude en vie réelle nationale, multicentrique, prospective et non interventionnelle, caractérisant l'usage du ribociclib dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique (périmètre de remboursement déjà approuvé) est en cours.	Fin 2027

4. Discussion

Il s'agit de la demande de remboursement de la spécialité KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé dans l'indication suivante : « KISQALI (ribociclib) est indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, à haut risque de rechute ».

Au total, KISQALI (ribociclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase a démontré sa supériorité par rapport à un inhibiteur de l'aromatase seul dans une étude de phase III (NATALEE), randomisée (1 :1), ouverte, multicentrique, réalisée chez 5101 patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- à haut risque de rechute, sur :

- la survie sans maladie invasive (iDFS) (critère de jugement principal) : 426 événements ont été observés après un suivi médian d'environ 27,7 mois [7,4 % (189/2549) dans le groupe ribociclib + hormonothérapie (HT) et 9,3 % (237/2552) dans le groupe HT seule], HR = 0,748 ; IC_{95%} = [0,62 ; 0,91], p unilatéral = 0,0014 (< seuil 0,0129).

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 3 ans était de 90,4 % (IC_{95%} [88,6 ; 91,9]) dans le groupe ribociclib + HT et de 87,1 % (IC_{95%} = [85,3 ; 88,8]) dans le groupe HT seule, soit une différence Δ = 3,3 points. Cette différence est à interpréter avec précaution compte tenu du nombre limité de patients ayant complété les 3 ans de traitement par ribociclib.

A noter que lors de l'analyse finale, après 33,3 mois de suivi médian (5,6 mois supplémentaires par rapport à la date de l'analyse principale), 509 événements ont été observés : 8,9 % (226/2549) dans le groupe ribociclib + HT et 11,1 % (283/2552) dans le groupe HT seule. (HR = 0,749 ; IC_{95%} = [0,628 ; 0,892], p unilatéral = 0,0006 (< seuil 0,0202)).

Le pourcentage de survie sans maladie invasive à 3 ans était de 90,7 % (IC_{95%} = [89,3 ; 91,8]) dans le groupe ribociclib + HT et de 87,6 % (IC_{95%} = [86,1 ; 88,9]) dans le groupe HT seule, soit une différence Δ = 3,1 points.

Compte-tenu :

- du caractère « ouvert » de l'étude, pouvant introduire un biais de suivi,
- de l'absence de données robustes sur la survie globale (critère secondaire non hiérarchisé),
- des censures précoces, nombreuses et persistantes plus de 36 mois après le dernier patient inclus, pouvant introduire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement,
- de la quantité d'effet jugée très modeste en termes d'iDFS (différence de 3,3 points sur le pourcentage iDFS à 3 ans lors de l'analyse principale avec un suivi médian 27,7 mois, et de 3,1 points entre les 2 groupes lors de l'analyse finale avec un suivi médian de 33,3 mois, et d'une différence de 0,9 mois en termes de survie moyenne tronquée à 4 ans sans maladie invasive),
- de l'impossibilité de considérer l'iDFS comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère,
- du profil de tolérance de KISQALI (ribociclib) marqué par un surcroît de toxicité : réduction de dose de ribociclib (27,2 %), arrêts de traitement pour événements indésirables (21,1 % dans le groupe ribociclib et 5,3 % dans le groupe hormonothérapie), et événements indésirables de grade ≥ 3 (64,1 % dans le groupe ribociclib et 19,7 % dans le groupe hormonothérapie) principalement hématologiques et hépatiques,
- de l'incertitude sur l'impact de l'utilisation de ribociclib au stade précoce sur l'efficacité ultérieure des anti-CDK4/6 au stade métastatique,

compte tenu des données d'efficacité et de tolérance présentées dans cet avis, l'impact supplémentaire de KISQALI (ribociclib) sur la morbi-mortalité et 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

Compte-tenu :

- de la quantité d'effet très modeste lors d'une démonstration de supériorité de ribociclib (KISQALI) en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (différence de 3,3 points sur le pourcentage iDFS à 3 ans lors de l'analyse principale avec un suivi médian 27,7 mois, et de 3,1 points entre les 2 groupes lors de l'analyse finale avec un suivi médian de 33,3 mois),
- de l'impossibilité de considérer l'iDFS comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances,
- de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour le patient (étude en « ouvert », censures précoces nombreuses et persistantes),
- de l'absence de données robustes sur la survie globale (critère secondaire non hiérarchisé),
- du profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité dans le contexte d'un traitement adjuvant : arrêts de traitement pour événements indésirables (21,1 % dans le groupe ribociclib et 5,3 % dans le groupe hormonothérapie seule), et événements indésirables de grades

≥3 (64,1 % dans le groupe ribociclib et 19,7 % dans le groupe hormonothérapie seule) principalement hématologiques et hépatiques.

En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère que KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du sein précoce RH+/HER2- est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ En l'état actuel des données, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute, compte-tenu :
 - de la quantité d'effet très modeste lors d'une démonstration de supériorité de ribociclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (iDFS), et de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances,
 - du profil de tolérance, marqué par un surcroît de toxicité.
- ➔ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique comme traitement adjuvant dans le cancer du sein au stade précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute, (Cf 5.1 Place dans la stratégie).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital ;
- de l'incidence du cancer du sein précoce RH+/HER2 ;
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité, dans la mesure où la quantité d'effet est très modeste en termes de survie sans maladie invasive et l'impossibilité de considérer ce critère comme critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances,
 - de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
- de l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins qui 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, est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISQALI 200 mg (ribociclib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

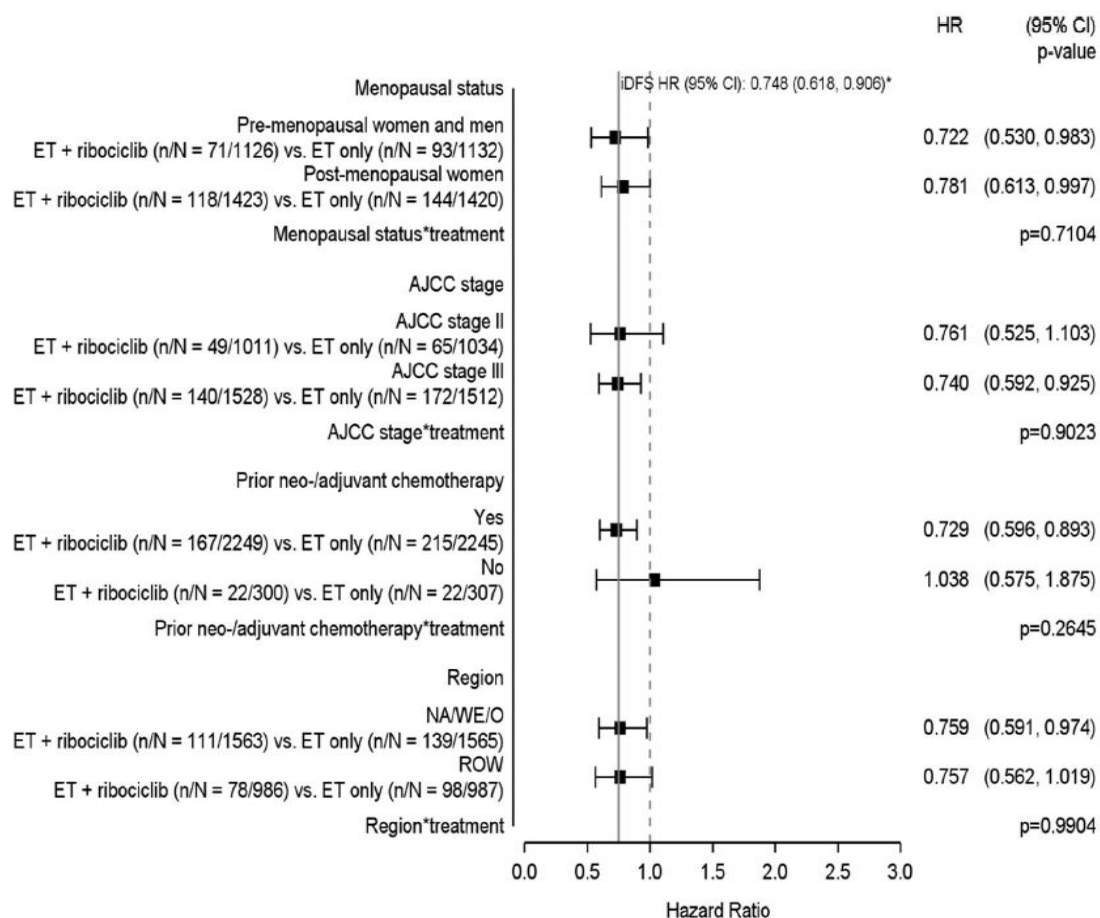
Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.

6. Annexes

Annexe 1 : analyses en sous-groupes de l'iDFS selon les critères de stratification



Forest plot des analyses en sous-groupes de l'iDFS selon les critères de stratification