

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisqali 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de ribociclib sous forme de succinate de ribociclib.

Excipient(s) à effet notable:

Chaque comprimé pelliculé contient 0,344 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Violet légèrement grisâtre, non sécable, rond, arrondi à bords biseautés (diamètre approximatif : 11,1 mm), portant l'inscription « RIC » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 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).

Cancer du sein avancé ou métastatique

Kisqali est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec RH-positifs et 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 la LHRH.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kisqali doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Confirmation du statut RH-positif et HER2-négatif

La sélection des patients pour le traitement par Kisqali sur la base de l'expression tumorale des récepteurs RH et HER2 doit être évaluée par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE pour cette utilisation. Si le dispositif médical de diagnostic *in vitro* marqué CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

Cancer du sein précoce

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.

Cancer du sein avancé ou métastatique

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 IA, l'inhibiteur de l'aromatase 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.

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.

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.

Modifications de la dose

La prise en charge des effets indésirables (EI) sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt de Kisqali. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Recommandations pour les modifications de dose

Kisqali		
	Dose	Nombre de comprimés de 200 mg
Cancer du sein précoce		
Dose initiale	400 mg/jour	2
Réduction de dose	200 mg*/jour	1
Cancer du sein avancé ou métastatique		
Dose initiale	600 mg/jour	3
Première réduction de dose	400 mg/jour	2
Seconde réduction de dose	200 mg*/jour	1
*Si une réduction supplémentaire de la dose en dessous de 200 mg/jour est nécessaire, le traitement doit être définitivement arrêté.		

Les Tableaux 2, 3, 4, 5 et 6 résument les recommandations pour l'interruption, la réduction ou l'arrêt de Kisqali pour la prise en charge d'EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Une numération-formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant d'initier un traitement par Kisqali. 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.

Tableau 2 Modification de la dose et prise en charge – Neutropénie

	Grade 1 ou 2* (NAN 1 000/mm ³ - ≤ LIN)	Grade 3* (NAN 500 - < 1 000/mm ³)	Neutropénie fébrile** de grade 3*	Grade 4* (NAN < 500/mm ³)
Neutropénie	Aucun ajustement posologique n'est requis	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kisqali à la même dose. Si la toxicité de grade 3 réapparaît : interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis reprendre Kisqali et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kisqali et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kisqali et réduire d'un palier de dose.
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **Neutropénie de grade 3 avec fièvre isolée > 38,3 °C (ou 38 °C et plus pendant plus d'une heure et/ou infection concomitante) NAN = nombre absolu de neutrophiles ; LIN = limite inférieure de la normale				

Un bilan hépatique doit être réalisé avant d'initier un traitement par Kisqali. 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.

Tableau 3 Modification de la dose et prise en charge – Toxicité hépatobiliaire

	Grade 1* (> LSN – 3 x LSN)	Grade 2* (> 3 jusqu'à 5 x LSN)	Grade 3* (> 5 jusqu'à 20 x LSN)	Grade 4* (> 20 x LSN)
Augmentations des ASAT et/ou des ALAT par rapport à la valeur initiale**, sans augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN	Aucun ajustement posologique n'est requis.	Valeur initiale du grade < 2 : Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ valeur initiale, puis reprendre Kisqali à la même dose. En cas de retour au grade 2, reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure. Valeur initiale du grade = 2 : Pas d'arrêt de l'administration.	Interruption de l'administration de Kisqali jusqu'au retour ≤ la valeur initiale, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. En cas de retour à un grade 3, arrêter Kisqali.	Arrêter Kisqali.
Augmentations simultanées des ASAT et/ou ALAT avec une augmentation concomitante de la bilirubine totale, en l'absence de cholestase	Si les patients présentent des ALAT et/ou ASAT > 3 x LSN avec une bilirubine totale > 2 x LSN indépendamment de la valeur initiale, arrêter Kisqali.			
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **valeur initiale = avant le début du traitement LSN = limite supérieure de la normale				

Un ECG doit être réalisé avant de débuter un traitement par Kisqali chez tous les patients.

Le traitement par Kisqali 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 patients atteints d'un cancer du sein précoce et les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Tableau 4 Modification de la dose et prise en charge – Allongement de l'intervalle QT

Allongement de QTcF*	Cancer du sein précoce	Cancer du sein avancé ou métastatique
> 480 ms et ≤ 500 ms	Interruption de l'administration de Kisqali jusqu'à ce que le QTcF revienne à < 481 ms.	
	Reprendre à la même dose.	Réduire à la dose immédiatement inférieure.
	Si QTcF réapparaît ≥ à 481 ms, le traitement par Kisqali doit être interrompu jusqu'à ce que le QTcF revienne < à 481 ms ; puis reprendre à la dose immédiatement inférieure.	
> 500 ms	Interruption de l'administration de Kisqali jusqu'à ce que le QTcF revienne à < 481 ms, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. Si QTcF réapparaît > à 500 ms, Kisqali doit être arrêté.	
Si l'intervalle QTcF est supérieur à 500 ms ou présente une modification supérieure à 60 ms par rapport à la valeur initiale en association avec des torsades de pointes ou avec une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie sévère, arrêter définitivement Kisqali.		
Note : Si, à la dose de 200 mg/jour, des réductions supplémentaires de la dose sont nécessaires, Kisqali doit être arrêté. *QTcF = intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia.		

Tableau 5 Modification de la dose et prise en charge – MPI/pneumopathie

	Grade 1* (asymptomatique)	Grade 2* (symptomatique)	Grade 3 ou 4* (sévère)
MPI/pneumopathie	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure**.	Arrêter Kisqali.
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **Une évaluation personnalisée du bénéfice-risque doit être réalisée quand vous envisagez de reprendre Kisqali. MPI = maladie pulmonaire interstitielle			

Tableau 6 Modification de la dose et prise en charge – Autres toxicités*

Autres toxicités	Grade 1 ou 2**	Grade 3**	Grade 4**
	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre Kisqali à la même dose. En cas de retour au grade 3, reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure.	Arrêter Kisqali.
*À l'exclusion des neutropénies, de l'hépatotoxicité, de l'allongement de l'intervalle QT et de la MPI/pneumopathie. **Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

Se référer aux RCP de l'IA, du fulvestrant ou de l'agoniste de la LHRH co-administré pour les recommandations relatives aux modifications de doses et pour les autres informations relatives à la sécurité en cas d'apparition d'une toxicité.

Modification de la dose de Kisqali associée à des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée et un autre médicament concomitant avec un potentiel moindre d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être administré aux patients simultanément avec le ribociclib, la dose de Kisqali doit être réduite (voir rubrique 4.5).

Chez les patients prenant 600 mg de ribociclib par jour et pour lesquels l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être réduite à 400 mg.

Chez les patients prenant 400 mg de ribociclib par jour et pour lesquels l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être réduite à 200 mg.

Chez les patients dont la dose a été réduite à 200 mg de ribociclib par jour et chez qui l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, le traitement par Kisqali doit être interrompu.

En raison de la variabilité inter-patients, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patients, une surveillance étroite des signes de toxicité est donc recommandée. Si l'inhibiteur puissant est arrêté, la dose de Kisqali doit être remplacée par la dose utilisée avant l'instauration de cet inhibiteur puissant du CYP3A4 et ce après un arrêt correspondant à au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 200 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Kisqali n'a pas été étudié chez les patients atteints d'un cancer du sein présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh) ; chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et sévère (classe C du score de Child-Pugh), l'exposition au ribociclib peut être augmentée (augmentation inférieure à 2 fois) et la dose initiale recommandée de Kisqali est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kisqali chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur Kisqali en association avec le topotécan et le

témozolomide (TOTEM) chez les patients pédiatriques sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Kisqali doit être pris par voie orale une fois par jour, pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être encouragés à prendre leur traitement approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin. En cas de vomissements ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de cette journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant l'ingestion. Aucun comprimé ne doit être avalé s'il est cassé, fendu ou dégradé de toute autre manière.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie viscérale grave

L'efficacité et la tolérance de ribociclib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une maladie viscérale grave.

Neutropénie

En fonction de la sévérité de la neutropénie, le traitement par Kisqali peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 2 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Toxicité hépatobiliaire

Un bilan hépatique doit être réalisé avant de commencer le traitement par Kisqali. Après l'initiation du traitement, la fonction hépatique doit être surveillée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

En fonction de la sévérité de l'augmentation des transaminases, le traitement par Kisqali peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 3 (voir rubriques 4.2 et 4.8). Aucune recommandation n'a été établie pour les patients ayant des valeurs initiales d'ASAT/ALAT \geq à un grade 3.

Allongement de l'intervalle QT

L'utilisation de Kisqali doit être évitée chez les patients qui ont déjà, ou qui ont un risque significatif de développer un allongement du QTc. Cela comprend les patients :

- avec un syndrome du QT long ;
- avec une cardiopathie non contrôlée ou significative incluant un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et des bradyarythmies ;
- avec des anomalies électrolytiques.

L'utilisation de Kisqali avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée car cela pourrait entraîner un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1). Si la co-administration de Kisqali avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Kisqali doit être modifiée comme décrit en rubrique 4.2.

D'après les résultats de l'étude E2301 (MONALEESA-7), l'utilisation de Kisqali en association avec le tamoxifène n'est pas recommandée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Cancer du sein précoce

Dans l'étude O12301C (NATALEE), un allongement $>$ 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 19 (0,8 %) des patients ayant reçu Kisqali en association avec un IA.

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement. Le traitement par Kisqali ne doit être instauré que chez les patients ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms. Un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué avant l'instauration du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement par Kisqali et pendant le traitement par Kisqali.

En fonction de l'allongement du QT observé au cours du traitement, le traitement par Kisqali peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 4 (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Cancer du sein avancé ou métastatique

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), un allongement $>$ 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1 %) des patientes ayant reçu Kisqali en association avec du tamoxifène et chez 18/245 (7,3 %) des patientes ayant reçu Kisqali en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS).

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement. Le traitement par Kisqali ne doit être instauré que chez les patientes ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms. Un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué avant l'instauration du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement par Kisqali et pendant le traitement par Kisqali.

En fonction de l'allongement du QT observé au cours du traitement, le traitement par Kisqali peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 4 (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Réactions cutanées sévères

Une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été rapportée lors de traitement par Kisqali. Si des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères (par exemple, une éruption cutanée progressive et étendue souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) apparaissent, Kisqali doit être interrompu immédiatement.

Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI)/pneumopathie a été rapportée lors d'un traitement par Kisqali. Les symptômes pulmonaires révélateurs d'une MPI/pneumopathie pouvant inclure l'hypoxie, la toux et la dyspnée devront être surveillés chez les patients et une modification de la dose devra être conduite conformément au Tableau 5 (voir rubrique 4.2).

En fonction de la sévérité de la MPI/pneumopathie, qui peut être fatale, Kisqali peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 5 (voir rubrique 4.2).

Augmentation de la créatinine sanguine

Ribociclib peut provoquer une augmentation de la créatinine sanguine en tant qu'inhibiteur des transporteurs de cations organiques 2 (OCT2) et de la protéine 1 (MATE1) d'extrusion plurimédicamenteuse et de toxines, qui sont impliqués dans la sécrétion active de créatinine par les tubules proximaux (voir rubrique 4.5). En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer une évaluation plus approfondie de la fonction rénale afin d'exclure une insuffisance rénale.

Substrats du CYP3A4

Ribociclib est un inhibiteur puissant du CYP3A4 à la dose de 600 mg et un inhibiteur modéré du CYP3A4 à la dose de 400 mg. Par conséquent, ribociclib peut interagir avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut causer une augmentation des concentrations sériques des substrats du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Une attention particulière est recommandée lors de l'administration concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit et le RCP des autres produits doit être consulté pour connaître les recommandations en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4.

Insuffisance rénale

On estime que la dose initiale recommandée de 200 mg pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère entraîne une diminution d'environ 45 % de l'exposition comparativement à la dose initiale standard de 600 mg chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique présentant une fonction rénale normale. L'efficacité à cette dose initiale n'a pas été étudiée. Une attention particulière doit être portée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une surveillance étroite des signes de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Kisqali puis pendant au moins 21 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Lécithine de soja

Kisqali contient de la lécithine de soja. Les patients présentant une hypersensibilité à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre Kisqali (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du ribociclib

Le ribociclib est principalement métabolisé par le CYP3A4. En conséquence, les médicaments qui peuvent influencer l'activité enzymatique du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique du ribociclib. La co-administration du ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4 (100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de ribociclib de 400 mg a augmenté l'exposition au ribociclib (AUC_{inf}) et la concentration maximale (C_{max}) chez les sujets sains, respectivement d'un facteur 3,2 et 1,7, par rapport à une seule dose de ribociclib de 400 mg administrée seule. La C_{max} et l' AUC_{last} pour LEQ803 (un métabolite majeur du ribociclib représentant moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère) ont diminué respectivement de 96 % et 98 %. Des simulations fondées sur la pharmacocinétique physiologique (PKBP) avec l'administration concomitante de ritonavir (100 mg deux fois par jour) ont estimé que la C_{max} et l' AUC_{0-24h} du ribociclib (400 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ont augmenté respectivement d'un facteur 1,5 et 1,8.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, incluant notamment mais sans y être limités : la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le lopinavir, le ritonavir, le néfazodone, le neflinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprevir, la télatromycine, le vérapamil et le voriconazole doit être évitée (voir rubrique 4.4). D'autres médicaments concomitants avec un moindre potentiel d'inhibition du CYP3A4 doivent être envisagés et les patients doivent être suivies pour surveiller la survenue d'EI liés au ribociclib (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Si la co-administration de Kisqali avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Kisqali doit être modifiée comme décrit dans la rubrique 4.2. Toutefois, on ne dispose pas de données cliniques avec ces ajustements posologiques. En raison de la variabilité inter-patients, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour tous les patients, et une surveillance étroite des EI liés au ribociclib est donc recommandée. En cas de toxicité liée au ribociclib, la dose doit être modifiée ou le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de la toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2). Si l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, et après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4 (se référer au RCP de l'inhibiteur du CYP3A4 en question), le traitement par Kisqali doit être repris à la même dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

Des simulations PBPK ont suggéré qu'à une dose de 600 mg de ribociclib, un inhibiteur modéré du CYP3A4 (érythromycine) peut augmenter la C_{max} et l'AUC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement d'un facteur 1,1 et 1,1. Des simulations PBPK ont suggéré qu'un inhibiteur modéré du CYP3A4 peut augmenter la C_{max} et l'AUC du ribociclib 400 mg à l'état d'équilibre respectivement d'un facteur 1,1 et 1,2. L'effet à la dose de 200 mg une fois par jour a été estimé respectivement à une augmentation de la C_{max} et de l'AUC à l'état d'équilibre d'un facteur de 1,3 et 1,5. Aucun ajustement posologique de ribociclib n'est requis lors de l'initiation du traitement par des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4. Cependant, une surveillance des EI liés au ribociclib est recommandée.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Ces produits sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome CYP3A4 et peuvent augmenter l'exposition au ribociclib.

Substances pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du ribociclib

La co-administration de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de 600 mg de ribociclib a diminué l' AUC_{inf} et la C_{max} du ribociclib, respectivement de 89 % et 81 % par rapport à une seule dose de ribociclib de 600 mg administrée seule chez des sujets sains. La C_{max} du LEQ803 a augmenté d'un facteur 1,7 et l' AUC_{inf} a diminué de 27 %. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut donc conduire à une diminution d'exposition et par conséquent à un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, incluant notamment, mais sans y être limités, la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Un autre traitement médicamenteux concomitant avec pas ou peu de potentiel d'induction du CYP3A4 doit être envisagé.

L'effet d'un inducteur modéré du CYP3A4 sur l'exposition au ribociclib n'a pas été étudié. Des simulations PBPK ont suggéré qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz) peut diminuer la C_{max} et l'AUC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement de 55 % et 74 % à dose de 400 mg de ribociclib, et respectivement de 52 % et 71 % à dose de 600 mg de ribociclib. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut donc mener à une diminution de l'exposition et par conséquent à un risque d'inefficacité du traitement, en particulier chez les patients traités par ribociclib à une dose de 400 mg ou 200 mg une fois par jour.

Substances dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par Kisqali

Le ribociclib est un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 et peut interagir avec les substrats médicamenteux qui sont métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations sériques du médicament utilisé de façon concomitante.

La co-administration de midazolam (substrat du CYP3A4) avec des doses multiples de Kisqali (400 mg) a augmenté l'exposition au midazolam de 280 % (3,80 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration du midazolam seul. Des simulations PBPK ont suggéré que Kisqali administré à la dose de 600 mg augmenterait d'un facteur 5,2 l'AUC du midazolam. Par conséquent, en général, lorsque le ribociclib est administré en association avec d'autres médicaments, le RCP de l'autre médicament doit être consulté pour obtenir les recommandations relatives à la co-administration avec les inhibiteurs du CYP3A4. Une attention particulière est recommandée lors d'une administration concomitante de substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit (voir rubrique 4.4). La dose d'un substrat sensible du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, l'alfentanil, la ciclosporine, l'évérolimus, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus, pourra être réduite car le ribociclib peut augmenter leur exposition.

L'administration concomitante du ribociclib avec les substrats du CYP3A4 suivants doit être évitée : l'alfuzosine, l'amiodarone, le cisapride, la pimozide, la quinidine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, la quétiapine, la lovastatine, la simvastatine, le sildénafil, le midazolam, le triazolam.

La co-administration de caféine (substrat du CYP1A2) avec des doses multiples de Kisqali (400 mg) a augmenté l'exposition à la caféine de 20 % (1,20 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration de la caféine seule. À la dose cliniquement pertinente de 600 mg, des simulations utilisant des modèles de PBPK prédisaient seulement de faibles effets inhibiteurs du ribociclib sur les substrats du CYP1A2 (augmentation de l'AUC < 2 fois).

Substances qui sont des substrats des transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. Une attention particulière et une surveillance de l'apparition de toxicité sont recommandées pendant l'administration concomitante avec des substrats sensibles de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, la digoxine, la pitavastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la metformine.

Interactions du médicament avec les aliments

Kisqali peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Le ribociclib est hautement soluble à pH 4,5 ou inférieur et dans les milieux biologiques pertinents (à pH 5,0 et 6,5). La co-administration du ribociclib avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'a pas été évaluée dans une étude clinique ; toutefois, aucune altération de l'absorption du ribociclib n'a été observée dans l'analyse de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique non-compartimentale.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole

Les données d'une étude clinique sur des patientes atteintes d'un cancer du sein et l'analyse de pharmacocinétique de population n'ont pas indiqué d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et l'anastrozole

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le ribociclib et l'anastrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le fulvestrant

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du fulvestrant sur l'exposition du ribociclib après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le tamoxifène

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ont indiqué que l'exposition au tamoxifène était 2 fois plus élevée après la co-administration du ribociclib et du tamoxifène.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux

Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux n'a été réalisée (voir rubrique 4.6).

Interactions prévisibles

Médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

La co-administration de Kisqali avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu tels que les médicaments antiarythmiques (incluant notamment, mais sans y être limités, l'amiodarone, le disopyramide, la procainamide, la quinidine et le sotalol), et les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (incluant notamment, mais sans y être limités, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'azithromycine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine, le bépripil, la pimozide et l'ondansétron par voie intraveineuse) doit être évitée (voir rubrique 4.4). La prise de Kisqali n'est également pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubriques 4.1, 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Le statut gestationnel doit être vérifié avant l'instauration d'un traitement par Kisqali.

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent Kisqali doivent utiliser une méthode de contraception efficace (par exemple une double contraception) pendant le traitement et pendant au moins 21 jours après l'arrêt du traitement par Kisqali.

Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. D'après des résultats obtenus chez les animaux, le ribociclib peut causer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte (voir rubrique 5.3). Kisqali n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ribociclib est présent dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets du ribociclib chez les nourrissons allaités ni sur les effets du ribociclib sur la production de lait maternel. Le ribociclib et ses métabolites sont excrétés facilement dans le lait des rates allaitantes. Les patientes recevant Kisqali ne doivent pas allaiter pendant au moins 21 jours après la dernière prise.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets du ribociclib sur la fertilité. D'après des études sur l'animal, le ribociclib peut altérer la fertilité des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kisqali peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être incités à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent de la fatigue, des étourdissements ou des vertiges pendant le traitement par Kisqali (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Cancer du sein précoce

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés à une fréquence $\geq 20\%$) dans les données pour lesquels la fréquence sous Kisqali en association avec un IA est supérieure à la fréquence sous IA seul étaient la neutropénie, les infections, les nausées, les céphalées, la fatigue, la leucopénie et les anomalies du bilan hépatique.

Les EI de grade 3/4 les plus fréquents (rapportés à une fréquence $\geq 2\%$) dans les données pour lesquels la fréquence sous Kisqali en association avec un IA est supérieure à la fréquence sous IA seul étaient la neutropénie, les anomalies du bilan hépatique et la leucopénie.

Une réduction de dose suite à la survenue d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été nécessaire chez 22,8 % des patients recevant Kisqali en association avec un IA dans l'étude clinique de phase III. Un arrêt définitif a été rapporté chez 19,7 % des patients ayant reçu Kisqali en association avec un IA dans l'étude clinique de phase III.

Cancer du sein avancé ou métastatique

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés à une fréquence $\geq 20\%$) dans les données groupées pour lesquels la fréquence sous Kisqali 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 $\geq 2\%$) dans les données groupées pour lesquels la fréquence sous Kisqali en association est supérieure à la fréquence sous placebo en association étaient la neutropénie, 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 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Cancer du sein précoce

L'évaluation de la tolérance globale de Kisqali repose sur les données provenant des 2 525 patients ayant reçu Kisqali en association avec un IA et qui ont été inclus dans l'étude clinique de phase III randomisée, en ouvert, NATALEE.

La durée médiane d'exposition au ribociclib à travers l'étude était de 33,0 mois, avec 69,4 % des patients exposés pendant une durée > 24 mois et 42,8 % des patients ayant terminé le schéma de 36 mois de traitement par ribociclib.

Cancer du sein avancé ou métastatique

L'évaluation de la tolérance globale de Kisqali repose sur l'ensemble des données regroupées provenant des 1 065 patientes ayant reçu Kisqali en association avec une hormonothérapie (N = 582 en association avec un inhibiteur de l'aromatase et N = 483 en association avec du fulvestrant) et qui ont été incluses dans des études cliniques de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées par placebo, MONALEESA-2, MONALEESA-7 sous-groupe IANS et MONALEESA-3.

La durée médiane d'exposition au traitement étudié à travers l'ensemble des données regroupées des études de phase III était de 19,2 mois, avec 61,7 % des patientes exposées pendant une durée ≥ 12 mois.

Les EI des études cliniques de phase III et de la surveillance après commercialisation (Tableau 7) chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sont indiqués selon la classification de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques de phase III et lors de la surveillance après commercialisation

Fréquence	Patients atteints d'un cancer du sein précoce avec ribociclib à la dose initiale de 400 mg	Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique avec ribociclib à la dose initiale de 600 mg
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections ¹	Infections ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, lymphopénie	Thrombocytopénie, neutropénie fébrile
Rare	Neutropénie fébrile	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	-	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hypocalcémie, hypokaliémie, diminution de l'appétit	Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Céphalées	Céphalées, étourdissements
Fréquent	Etourdissements	Vertiges
Affections oculaires		
Fréquent	-	Augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		
Fréquent	-	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux	Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie	Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales ²	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales ² , stomatite, dyspepsie
Fréquent	Vomissements, stomatite ³	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatotoxicité ⁴	Hépatotoxicité ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie, rash ⁵ , prurit
Fréquent	Rash ⁵ , prurit	Sécheresse cutanée, érythème, vitiligo
Rare	-	Érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	-	Nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	-	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue, asthénie, pyrexie	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie
Fréquent	Œdème périphérique, douleur oropharyngée	Douleur oropharyngée, sécheresse buccale
Investigations		
Très fréquent	Anomalies du bilan hépatique ⁶	Anomalies du bilan hépatique ⁶
Fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme

¹ Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires, gastroentérite (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), sepsis (< 1 % uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique).

² Douleurs abdominales : douleur abdominales, douleurs abdominales supérieures.

³ Stomatite pour le cancer du sein précoce inclut : stomatite, mucite.

⁴ Hépatotoxicité : cytolysé hépatique, atteinte hépatocellulaire (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), lésion hépatique iatrogène (< 1 % chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatotoxicité, insuffisance hépatique (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatite auto-immune.

⁵ Rash : rash cutané, rash maculo-papuleux, rash prurigineux.

⁶ Anomalies du bilan hépatique : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation de la bilirubinémie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

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).

Parmi les patients atteints d'un cancer du sein précoce qui ont présenté une neutropénie de grade 2, 3 ou 4, le délai médian d'apparition de cet événement était de 0,6 mois. Le délai médian de résolution d'un grade ≥ 3 (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade < 3) était de 0,3 mois dans le bras Kisqali en association avec un IA après une interruption et/ou une réduction et/ou un arrêt du traitement. Des neutropénies fébriles ont été rapportées chez environ 0,3 % des patients exposés à Kisqali en association avec un IA. Les arrêts de traitement en raison d'une neutropénie étaient peu fréquents (1,1 %) chez les patients recevant Kisqali en association avec un IA (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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.

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique qui ont présenté une neutropénie de grade 2, 3 ou 4, le délai médian d'apparition de cet événement était de 17 jours. Le délai médian de résolution d'un grade ≥ 3 (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade < 3) était de 12 jours dans les bras Kisqali plus une des associations après une interruption et/ou une réduction et/ou un arrêt du traitement. Des neutropénies fébriles ont été rapportées chez environ 1,7 % des patientes exposées à Kisqali dans les études de phase III. Les arrêts de traitement en raison d'une neutropénie étaient peu fréquents (0,8 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tous les patients devront être informés de la nécessité de signaler rapidement tout accès de fièvre.

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, les événements de toxicité hépatobiliaire sont survenus en proportion plus élevée chez les patients dans le bras Kisqali associé à un IA par rapport au bras IA seul (26,4 % versus 11,2 %, respectivement), avec davantage d'événements indésirables de grade 3/4 rapportés chez les patients traités par Kisqali en association avec un IA (8,6 % versus 1,7 %, respectivement). Des augmentations des ALAT ou des ASAT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale associées à une augmentation de la bilirubine totale supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, avec des valeurs de phosphatase alcaline normales, sont survenues chez 8 patients traités par Kisqali en association avec un IA (chez 6 patients, les valeurs des ALAT ou des ASAT sont revenues à la normale dans les 65 à 303 jours après l'arrêt du traitement par Kisqali).

Des interruptions de traitement en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire ont été rapportées chez 12,4 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce traités par Kisqali en association avec un IA, essentiellement en raison d'une augmentation des ALAT (10,1 %) et/ou d'une augmentation des ASAT (6,8 %). Un ajustement posologique en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire a été rapporté chez 2,6 % des patients traités par Kisqali en association avec un IA, essentiellement en raison d'une augmentation des ALAT (1,9 %) et/ou d'une augmentation des ASAT (0,6 %). Un arrêt du traitement par Kisqali a été nécessaire en raison d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hépatotoxicité chez respectivement 8,9 % et 0,1 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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. Parmi les patients qui présentaient une augmentation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4, le délai médian d'apparition était de 2,8 mois pour le bras Kisqali en association avec un IA. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade ≤ 2) était de 0,7 mois dans le bras Kisqali associé à un IA.

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 en proportion plus élevée chez les patientes dans les bras Kisqali plus une des associations par rapport au bras placebo plus une des associations (27,3 % versus 19,6 %, respectivement), avec davantage d'événements indésirables de grade 3/4 rapportés chez les patientes traitées par Kisqali plus une des associations (13,2 % versus 6,1 %, respectivement). Des augmentations de grade 3 ou 4 des ALAT (11,2 % versus 1,7 %) et des ASAT (7,8 % versus 2,1 %) ont respectivement été rapportées dans les bras Kisqali et placebo. Des augmentations des ALAT ou des ASAT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale associées à une augmentation de la bilirubine totale supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, avec une phosphatase alcaline normale, en l'absence de cholestase, sont survenues chez 6 patientes (4 patientes dans l'étude A2301 [MONALEESA-2], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 154 jours et 2 patientes dans l'étude F2301 [MONALEESA-3], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 121 et 532 jours respectivement, après l'arrêt du traitement par Kisqali). Il n'y a pas eu de cas de ce type rapporté dans l'étude E2301 (MONALEESA-7).

Des interruptions de traitement et/ou des ajustements posologiques en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire ont été rapportées chez 12,3 % des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique traitées par Kisqali plus une des associations, essentiellement en raison d'une augmentation des ALAT (7,9 %) et/ou d'une augmentation des ASAT (7,3 %). Un arrêt du traitement par Kisqali plus une des associations a été nécessaire en raison d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hépatotoxicité chez respectivement 2,4 % et 0,3 % des patientes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans les études cliniques de phase III 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. Parmi les patientes qui présentaient une augmentation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4, le délai médian d'apparition était de 92 jours pour les bras Kisqali plus une des associations. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade ≤ 2) était de 21 jours dans les bras Kisqali plus une des associations.

Allongement du 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 dans le bras Kisqali associé à un IA et 1,4 % des patients dans le bras IA seul. Dans le bras Kisqali associé à un 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. Des ajustements posologiques en raison d'un allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez 0,1 % des patients traités par Kisqali.

Une analyse centrale des résultats d'ECG a détecté 10 patients (0,4 %) et 4 patients (0,2 %) avec au moins un intervalle QTcF > 480 ms post-valeur initiale respectivement pour le bras Kisqali associé à un IA et pour le bras IA seul. Parmi les patients qui présentaient un allongement de l'intervalle QTcF > 480 ms dans le bras Kisqali associé à un IA, le délai médian d'apparition était de 15 jours et ces changements étaient réversibles avec une interruption de traitement et/ou un ajustement posologique. Une modification de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été observée chez 19 patients (0,8 %) dans le bras Kisqali associé à un IA et un intervalle QTcF > 500 ms post-valeur initiale a été observé chez 3 patients (0,1 %) dans le bras Kisqali associé à un IA.

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, l'allongement moyen observé du QTcF par rapport à la valeur initiale était approximativement 10 ms plus élevé dans le sous-groupe tamoxifène plus placebo comparé au sous-groupe IANS plus placebo, suggérant que le tamoxifène seul avait un effet d'allongement du QTcF qui peut contribuer aux valeurs du QTcF observées dans le groupe Kisqali associé à du tamoxifène. Dans le bras placebo, un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale est apparu chez 6/90 (6,7 %) des patientes ayant reçu du tamoxifène et chez aucune des patientes ayant reçu un IANS (voir rubrique 5.2). Un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1 %) des patientes ayant reçu Kisqali en association avec du tamoxifène et chez 18/245 (7,3 %) des patientes ayant reçu Kisqali en association avec un IANS. La prise de Kisqali n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubrique 5.1).

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 bras Kisqali plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et 3,5 % des patientes dans les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant ont présenté au moins un événement d'allongement de l'intervalle QT (notamment QT prolongé à l'ECG et syncope). L'analyse des données d'ECG a montré que 15 patientes (1,4 %) avaient une valeur QTcF > 500 ms post-valeur initiale, et que 61 patientes (5,8 %) avaient une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointes rapportés. Des interruptions de traitement/ajustements posologiques ont été rapportés chez 2,9 % des patientes traitées par Kisqali plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant en raison d'un QT prolongé à l'ECG et d'une syncope.

L'analyse des résultats d'ECG a détecté 55 patientes (5,2 %) et 12 patientes (1,5 %) avec au moins un QTcF > 480 ms post-valeur initiale respectivement pour les bras Kisqali plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et pour les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant. Parmi les patientes qui avaient un allongement de QTcF avec une valeur > 480 ms, le délai médian d'apparition était de 15 jours quelle que soit l'association et ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement et/ou lors d'une diminution de la dose (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients avec une insuffisance rénale

Dans l'étude clinique de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, 983 patients ayant une insuffisance rénale légère et 71 patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été traités avec ribociclib. Aucun patient présentant une insuffisance rénale sévère n'a été inclus (voir rubrique 5.1).

Dans les trois études pivotales, 341 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique ayant une insuffisance rénale légère et 97 patientes ayant une insuffisance rénale modérée ont été traitées avec ribociclib. Aucune patiente présentant une insuffisance rénale sévère n'a été incluse (voir rubrique 5.1). Il y avait une corrélation entre le degré d'insuffisance rénale initial et les valeurs de la créatinine sanguine pendant le traitement. Des taux légèrement augmentés de l'allongement de l'intervalle QT et de thrombocytopénie ont été observés chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les recommandations pour la surveillance et l'ajustement de dose de ces toxicités figurent aux rubriques 4.2 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un nombre limité de cas de surdosage ont été rapportés avec Kisqali. En cas de surdosage, des symptômes tels que des nausées et des vomissements peuvent survenir. Par ailleurs, une toxicité hématologique (par exemple neutropénie, thrombocytopénie) et un éventuel allongement du QTc peuvent survenir. Une prise en charge globale symptomatique devra être instaurée dans tous les cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EF02

Mécanisme d'action

Le ribociclib est un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 ayant une concentration inhibitrice de 50 % (IC₅₀) respectivement aux valeurs de 0,01 (4,3 ng/mL) et 0,039 µM (16,9 ng/mL) dans les essais biochimiques. Ces kinases sont activées par la liaison aux cyclines-D et jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire. Le complexe cycline D-CDK4/6 régule la progression du cycle cellulaire par phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb).

In vitro, le ribociclib diminuait la phosphorylation de pRb, résultant à un arrêt dans la phase G1 du cycle cellulaire, une réduction de la prolifération et un phénotype sénescence dans des modèles dérivés de cancer du sein. *In vivo*, le traitement avec le ribociclib en monothérapie entraînait des régressions tumorales corrélées avec l'inhibition de la phosphorylation de pRb.

Des études *in vivo* utilisant un modèle de xénogreffe de cancer mammaire positif aux récepteurs aux œstrogènes dérivé d'une patiente, l'association du ribociclib et d'antioestrogènes (en l'occurrence le létrozole) entraînaient une inhibition supérieure de la croissance tumorale avec une régression tumorale durable et une reprise de la croissance tumorale retardée après un arrêt du traitement par rapport à chaque médicament seul. Lorsqu'il est administré à des patients, le ribociclib peut également avoir un effet immunomodulateur, en diminuant les cellules T régulatrices et les niveaux relatifs de cellules T CD3+. De plus, l'activité antitumorale *in vivo* du ribociclib en association avec du fulvestrant a été évaluée chez des souris immunodéficientes porteuses d'une xénogreffe de cancer mammaire humain ZR751 ER+ et l'association avec du fulvestrant a entraîné une inhibition complète de la croissance tumorale.

Lors de tests sur un échantillon de lignées cellulaires de cancer du sein avec statut RE connu, le ribociclib s'est avéré plus efficace dans les lignées cellulaires de cancer du sein RE+ que dans les RE-. Une pRb non altérée était requise pour l'activité du ribociclib dans les modèles précliniques testés jusqu'à présent.

Électrophysiologie cardiaque

Les résultats des ECG réalisés à 3 reprises consécutives, ont été recueillis après administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du ribociclib sur l'intervalle QTc chez les patientes atteintes de cancer avancé. Une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique a inclus 997 patientes traitées avec le ribociclib à des doses comprises entre 50 à 1 200 mg. L'analyse a suggéré que le ribociclib provoque des augmentations de l'intervalle QTc concentration-dépendantes.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, l'estimation de la variation moyenne de QTcF par rapport à la valeur initiale pour 600 mg de Kisqali en association avec un IANS ou du fulvestrant était de 22,0 ms (IC à 90 % : 20,56 ; 23,44) et de 23,7 ms (IC à 90 % : 22,31 ; 25,08) respectivement à la C_{max} moyenne géométrique à l'état d'équilibre comparé à 34,7 ms (IC à 90 % : 31,64 ; 37,78) en association avec le tamoxifène (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, il existe une augmentation de l'intervalle QTc concentration-dépendante similaire. L'estimation de la variation moyenne de QTcF par rapport à la valeur initiale est estimée inférieure pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce traités par 400 mg de Kisqali en comparaison aux patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique traitées par 600 mg de Kisqali.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein précoce

Étude CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali a été évalué dans une étude clinique multicentrique de phase III randomisée, en ouvert, dans le traitement de femmes pré/post-ménopausées et d'hommes avec un cancer du sein précoce RH-positif et HER2-négatif au stade anatomique II ou III, quel que soit le statut ganglionnaire, à haut risque de rechute, en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA, létrozole ou anastrozole) comparé à un IA seul, qui était :

- Stade anatomique de groupe IIB-III, ou
- Stade anatomique de groupe IIA qui est soit :
 - Avec atteinte ganglionnaire ou
 - Sans atteinte ganglionnaire, avec :
 - Grade histologique 3, ou
 - Grade histologique 2, avec l'un des critères suivants :
 - Ki67 ≥ 20%
 - Haut risque d'après une signature génomique

Les femmes préménopausées et les hommes ont également reçu goséréline. En appliquant les critères TNM, NATALEE a inclus les patients présentant une atteinte ganglionnaire ou, en l'absence d'atteinte ganglionnaire, une tumeur de taille > 5 cm, ou une tumeur de taille 2-5 cm soit de grade 2 (et un risque génomique élevé ou un Ki67 ≥ 20 %) soit de grade 3.

Au total, 5 101 patients, dont 20 hommes, ont été randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir soit Kisqali 400 mg et un IA (n = 2 549) soit un IA seul (n = 2 552). La randomisation au traitement a été stratifiée selon le stade anatomique (groupe II [n = 2 154 (42,2 %)] versus groupe III [n = 2 947 (57,8 %)]), avant traitement (chimiothérapie néo-adjuvante/adjuvante Oui [n = 4 432 (86,9 %)] versus Non [n = 669 (13,1 %)]), du statut ménopausique (femmes préménopausées et hommes [n = 2 253 (44,2 %)] versus post- femmes ménopausées [n = 2 848 (55,8 %)]) et la région (Amérique du Nord / Europe occidentale / Océanie [n = 3 128 (61,3 %)] versus reste du monde [n = 1 973 (38,7 %)]). Kisqali était administré par voie orale à une dose de 400 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, en association avec 2,5 mg de létrozole ou 1 mg d'anastrozole par voie orale une fois par jour pendant 28 jours. La goséréline a été administrée à une dose de 3,6 mg sous forme d'implant sous-cutané injectable le premier jour de chaque cycle de 28 jours. Le traitement par Kisqali s'est poursuivi pendant 3 ans à compter de la date de randomisation (environ 39 cycles).

Les patients inclus dans cette étude avaient un âge médian de 52 ans (intervalle de 24 à 90). 15,2 % des patients avaient 65 ans et plus, dont 123 patients (2,4 %) qui avaient 75 ans et plus. Les patients inclus étaient caucasiens (73,4 %), asiatiques (13,2 %) et noirs ou afro-américains (1,7 %). Tous les patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Au total, 88,2 % des patients avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant et 71,6 % avaient reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans maladie invasive (*Invasive Disease-Free Survival* ou iDFS), définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première survenue : d'une récidive locale d'un cancer du sein invasif, d'une récidive régionale d'un cancer du sein invasif, d'une récidive à distance, d'un décès (quelle qu'en soit la cause), d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un second cancer invasif primitif autre qu'un cancer du sein (à l'exclusion des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes de la peau).

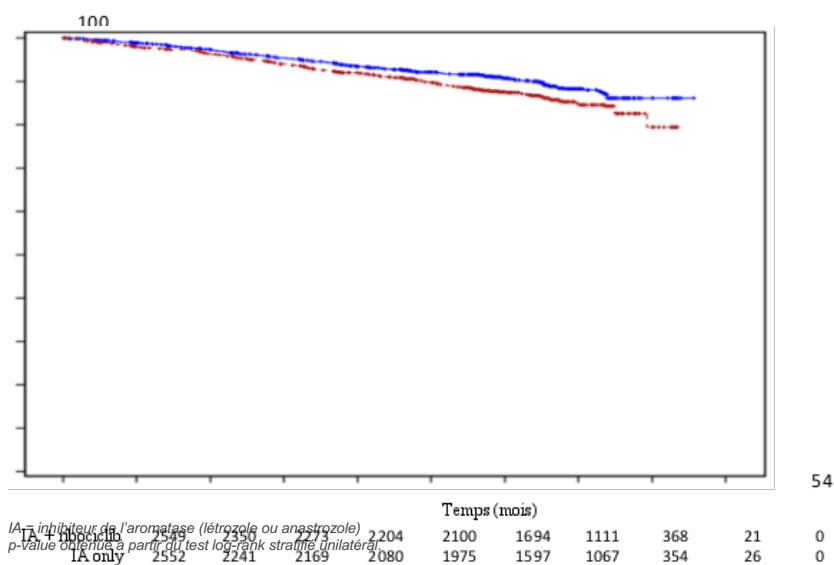
Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint lors de l'analyse principale (date limite 11 janvier 2023). Une amélioration statistiquement significative de l'iDFS (HR de 0,748, IC à 95 % : 0,618 ; 0,906 ; p-value test du log-rank stratifié unilatéral 0,0014) a été démontrée chez les patients recevant Kisqali en association avec un IA par rapport à l'IA seul. Des résultats cohérents ont été observés à travers les sous-groupes de stade anatomique, de statut ménopausique, de région géographique, de statut ganglionnaire, d'âge, d'origine ethnique, et d'administration ou non de chimiothérapie ou d'hormonothérapie néo-adjuvante/adjuvante au préalable.

Les données d'une analyse supplémentaire (date limite 21 juillet 2023) sont résumées dans le Tableau 8, et la courbe de Kaplan-Meier pour l'iDFS est présentée en Figure 1. La durée médiane du traitement au moment de l'analyse finale de l'iDFS était d'environ 30 mois et la durée médiane du suivi de l'iDFS était de 33,3 mois dans les deux bras de l'étude. La survie globale (SG) reste immature. Au total, 172 patients (3,5 %) sont décédés (83/2 525 dans le bras ribociclib versus 89/2 442 dans le bras IA seul, HR de 0,892, IC à 95 % : 0,661 ; 1,203).

Tableau 8 NATALEE - Résultats d'efficacité (iDFS) basés sur l'évaluation de l'investigateur (population en intention de traiter) (date limite 21 juillet 2023)

	Kisqali plus IA* N = 2 549	IA N = 2 552
Survie sans maladie invasive (iDFS^a)		
Nombre de patients avec un événement (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,749 (0,628 ; 0,892)	
p-value ^b	0,0006	
iDFS à 36 mois (% , IC à 95 %)	90,7 (89,3 ; 91,8)	87,6 (86,1 ; 88,9)
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ^a iDFS définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première survenue : d'une récurrence locale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence régionale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence à distance, d'un décès (quelle qu'en soit la cause), d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un second cancer invasif primitif autre qu'un cancer du sein (à l'exclusion des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes de la peau) ^b la p-value est obtenue à partir du test log-rank stratifié unilatéral. * Létrozole ou anastrozole		

Figure 1 NATALEE - Représentation de Kaplan-Meier de l'iDFS basée sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 21 juillet 2023)



Il y a eu 204 (8,0 %) événements de survie sans maladie à distance (*distant disease-free survival*, DDFS) dans le bras Kisqali associé à un IA arm comparé à 256 (10 %) événements dans le bras IA (HR : 0,749, IC à 95 % : 0,623 ; 0,900).

Cancer du sein avancé ou métastatique
 Étude CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali a été évalué dans une étude clinique multicentrique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo dans le traitement de femmes ménopausées avec un cancer du sein avancé positif au récepteur hormonal, HER2-négatif n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour la maladie avancée, en association avec le létrozole *versus* le létrozole en monothérapie.

Au total, 668 patientes ont été randomisées avec un ratio 1:1 pour recevoir soit Kisqali 600 mg et du létrozole (n = 334) soit un placebo et du létrozole (n = 334). La stratification a été faite en fonction de la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (Oui [n = 292 (44 %)] *versus* Non [n = 376 (56 %)]). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. Kisqali était administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, en association avec du létrozole à la dose de 2,5 mg une fois par jour pendant 28 jours. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à Kisqali pendant l'étude ou après progression de la maladie.

Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (intervalle de 23 à 91), 44,2 % des patientes avaient 65 ans et plus, dont 69 patientes de plus de 75 ans. Les patientes incluses étaient caucasiennes (82,2 %), asiatiques (7,6 %) et noires (2,5 %). Toutes les patientes avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Dans le bras Kisqali, 46,6 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant et 51,3 % avaient reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant avant l'entrée dans l'étude. 34,1 % des patientes étaient métastatiques d'emblée. 22,0 % des patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 58,8 % des patientes présentaient des métastases viscérales. Les patientes préalablement traitées par une thérapie (néo)adjuvante avec de l'anastrozole ou du létrozole devaient avoir terminé ce traitement au moins 12 mois avant la randomisation de l'étude.

Analyse principale

Le critère d'évaluation principal de l'étude, soit la Survie Sans Progression (SSP) a été atteint au cours de l'analyse intermédiaire planifiée réalisée après la survenue de 80 % d'événements sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées), et confirmé par une évaluation radiologique centrale indépendante en aveugle.

Les résultats d'efficacité ont démontré une amélioration de la SSP statistiquement significative chez les patientes recevant Kisqali en association avec du létrozole par rapport aux patientes recevant le placebo en association avec du létrozole dans l'analyse (hazard ratio de 0,556 avec IC à 95 % : 0,429 ; 0,720 ; p-value test du log-rank stratifié unilatéral 0,00000329) avec un effet du traitement cliniquement significatif.

Les données sur la qualité de vie /QoL ne montraient pas de différence significative entre le bras Kisqali associé au létrozole et le bras placebo associé au létrozole.

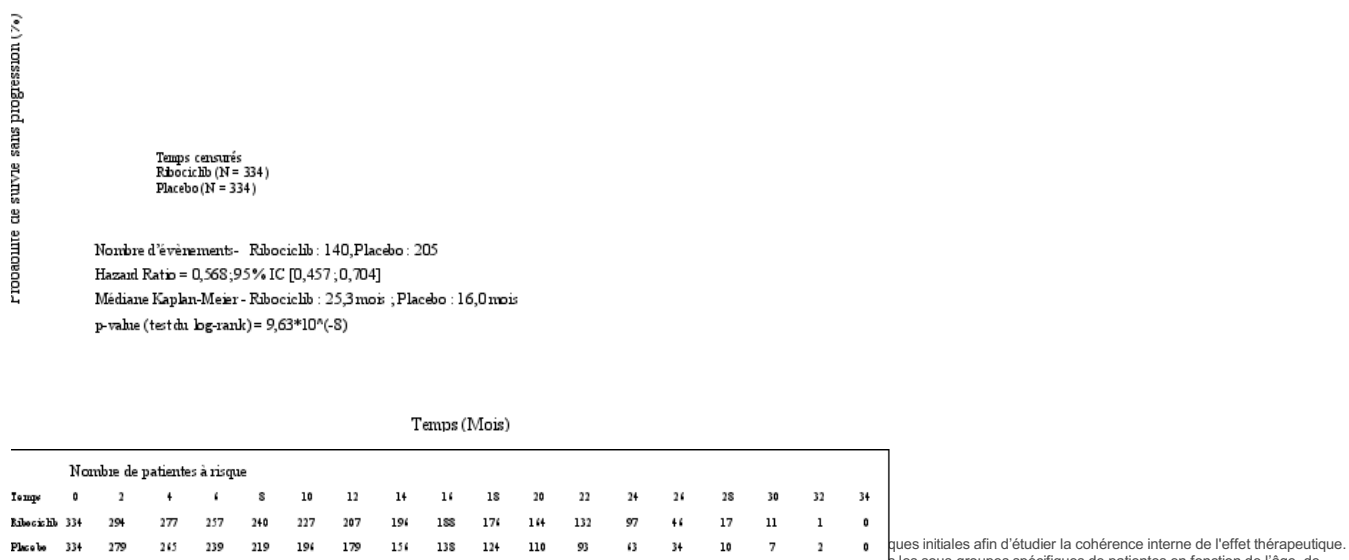
Une mise à jour des données d'efficacité plus matures (date limite 2 janvier 2017) est présentée dans les Tableaux 9 et 10.

La SSP médiane a été de 25,3 mois (IC à 95 % : 23,0 ; 30,3) pour les patientes traitées par ribociclib associé au létrozole et de 16,0 mois (IC à 95 % : 13,4 ; 18,2) chez les patientes recevant le placebo associé au létrozole. Il est estimé que 54,7 % des patientes recevant le ribociclib associé au létrozole étaient sans progression à 24 mois contre 35,9 % dans le bras placebo associé au létrozole.

Tableau 9 MONALEESA-2 - Résultats d'efficacité (SSP) basés sur l'évaluation radiologique de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)

Analyse mise à jour		
	Kisqali plus létrozole N = 334	Placebo plus létrozole N = 334
Survie sans progression		
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	25,3 (23,0 ; 30,3)	16,0 (13,4 ; 18,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,568 (0,457 ; 0,704)	
p-value ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ^a la p-value est obtenue à partir du test log-rank stratifié unilatéral.		

Figure 2 MONALEESA-2 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)



Les sous-groupes spécifiques de patientes en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou par hormonothérapies, d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses. La réduction du risque de progression de la maladie ou de décès était nette pour les patientes atteintes de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (HR de 0,561 [IC à 95 % : 0,424 ; 0,743], survie sans progression médiane [SSPm] 24,8 mois dans le bras Kisqali associé au létrozole versus 13,4 mois dans le bras létrozole seul) et pour les patientes sans métastases hépatiques et/ou pulmonaires (HR de 0,597 [IC à 95 % : 0,426 ; 0,837], SSPm 27,6 mois versus 18,2 mois).

Les résultats actualisés pour les taux de Réponse Objective et de Bénéfice Clinique sont indiqués dans le Tableau 10.

Tableau 10 Résultats d'efficacité (TRG, TBC) de l'étude MONALEESA-2 basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)

Analyse	Kisqali plus létrozole (%, IC à 95 %)	Placebo plus létrozole (%, IC à 95 %)	p-value ^c
Analyse complète	N = 334	N = 334	
Taux de Réponse Objective ^a	42,5 (37,2 ; 47,8)	28,7 (23,9 ; 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Taux de Bénéfice Clinique ^b	79,9 (75,6 ; 84,2)	73,1 (68,3 ; 77,8)	0,018
Patientes avec une maladie mesurable	n = 257	n = 245	
Taux de Réponse Objective ^a	54,5 (48,4 ; 60,6)	38,8 (32,7 ; 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Taux de Bénéfice Clinique ^b	80,2 (75,3 ; 85,0)	71,8 (66,2 ; 77,5)	0,018

^a TRO : Taux de Réponse Objective = proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle
^b TBC : Taux de Bénéfice Clinique = proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie ≥ 24 semaines)
^c Les p-values sont obtenues à partir du test unilatéral du Chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel

Analyse finale de la survie globale

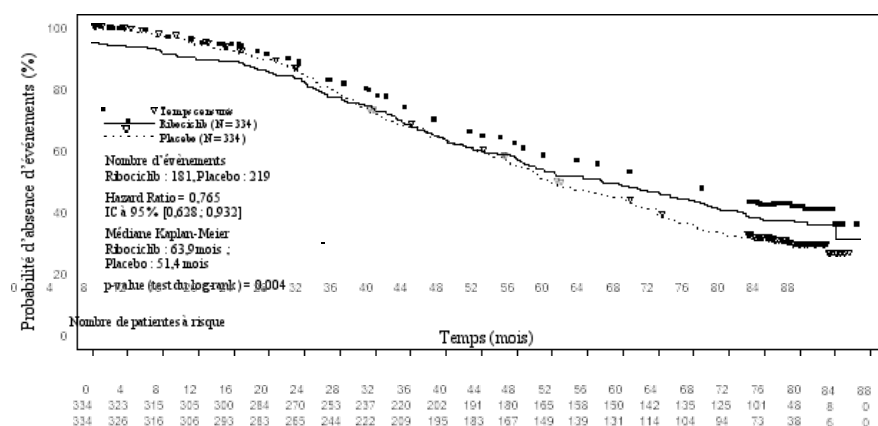
Les résultats de cette analyse finale de la survie globale (SG) sont présentés dans le tableau 11 et la figure 3.

Tableau 11 MONALEESA-2 – Résultats d'efficacité (SG) (date limite 10 juin 2021)

Survie globale, population globale de l'étude	Kisqali plus létrozole N = 334	Placebo plus létrozole N = 334
Nombre d'événements – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
SG médiane [mois] (IC à 95 %)	63,9 (52,4 ; 71,0)	51,4 (47,2 ; 59,7)
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %)	0,765 (0,628 ; 0,932)	
p-value ^b	0,004	
Taux de patients sans événement, (%) (IC à 95 %)		
24 mois	86,6 (82,3 ; 89,9)	85,0 (80,5 ; 88,4)
60 mois	52,3 (46,5 ; 57,7)	43,9 (38,3 ; 49,4)
72 mois	44,2 (38,5 ; 49,8)	32,0 (26,8 ; 37,3)

IC = intervalle de confiance
^a Le Hazard Ratio est obtenu d'après le modèle de Cox PH stratifié
^b La p value est obtenue selon un test log-rank unilatéral (p < 0,0219 pour conclure à la supériorité). La stratification a été réalisée en fonction du statut métastatique pulmonaire et/ou hépatique via IRT (Interactive Response Technology)

Figure 3 MONALEESA-2 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans la population globale (date limite 10 juin 2021)



Le test du log-rank et le modèle Cox PH sont stratifiés en fonction des métastases hépatiques et/ou pulmonaires via IRT.

La p-value unilatérale est obtenue par un test du log-rank stratifié.

Etude CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali a été évalué dans une étude clinique de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique dans le traitement de femmes pré ou périménopausées avec un cancer du sein avancé, positif au récepteur hormonal, et HER2-négatif en association avec un IANS ou du tamoxifène plus goséréline, versus placebo en association avec un IANS ou du tamoxifène plus goséréline. Les patientes incluses dans MONALEESA-7 n'ont pas reçu d'hormonothérapie antérieure dans le cadre du cancer du sein avancé.

Un total de 672 patientes ont été randomisées suivant un ratio de 1:1 afin de recevoir soit Kisqali 600 mg plus IANS/tamoxifène plus goséréline (n = 335) soit placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline (n = 337), stratifiées selon : la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (Oui [n = 334 (51,2%)] versus Non [n = 328 (48,8 %)]), une chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée (Oui [n = 120 (17,9%)] versus Non [n = 552 (82,1 %)]), et une hormonothérapie en association (IANS et goséréline [n = 493 (73,4 %)] versus tamoxifène et goséréline [n = 179 (26,6 %)]). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. Kisqali était administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, en association avec un IANS (létrozole 2,5 mg ou anastrozole 1 mg) ou du tamoxifène (20 mg) par voie orale une fois par jour pendant 28 jours, et de la goséréline (3,6 mg) en sous-cutanée tous les 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à Kisqali pendant l'étude ou après progression de la maladie. Le changement du traitement d'hormonothérapie associé n'était pas non plus autorisé.

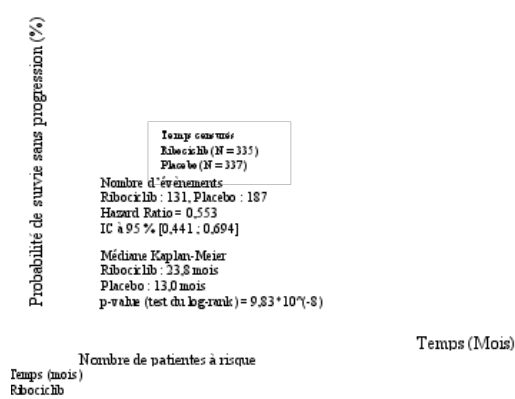
Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 44 ans (intervalle de 25 à 58) et 27,7 % des patientes avaient moins de 40 ans. La majorité des patientes incluses étaient caucasiennes (57,7 %), asiatiques (29,5 %) et noires (2,8 %) et quasiment toutes les patientes (99,0%) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Avant d'être incluses dans l'étude, sur les 672 patientes, 14 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'une maladie métastatique, 32,6 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 18,0% dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ; 39,6 % ont reçu une hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 0,7 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant. Dans l'étude E2301, 40,2 % des patientes avaient une maladie métastatique de novo, 23,7 % avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse, 56,7 % présentaient des métastases viscérales.

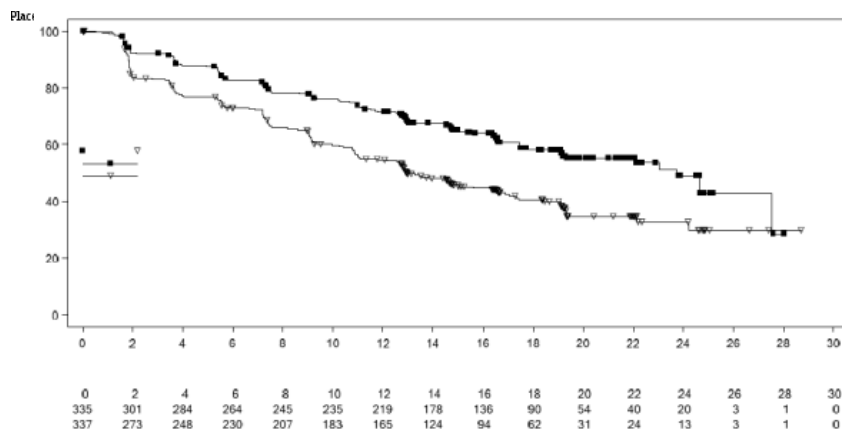
Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint au cours de l'analyse primaire réalisée après 318 événements de Survie Sans Progression (SSP) sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées). Les résultats d'efficacité primaire ont été confirmés par les résultats de la SSP basés sur une évaluation radiologique centralisée indépendante en aveugle. Le délai médian de suivi au moment de l'analyse primaire de SSP était de 19,2 mois.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, les résultats d'efficacité ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patientes ayant reçu Kisqali plus IANS/tamoxifène plus goséréline comparée aux patientes ayant reçu placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline (hazard ratio de 0,553 ; IC à 95 % : 0,441 ; 0,694, p-value test du log-rank stratifié unilatéral 9,83x10⁻⁸) avec un effet du traitement cliniquement significatif. La SSP médiane a été de 23,8 mois (IC à 95 % : 19,2 ; NE) pour les patientes traitées par Kisqali plus IANS/tamoxifène plus goséréline et de 13,0 mois (IC à 95 % : 11,0 ; 16,4) pour les patientes ayant reçu le placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline.

La répartition de la SSP est résumée dans une représentation de Kaplan-Meier de la SPP dans la Figure 4.

Figure 4 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP dans la population globale, basée sur l'évaluation de l'investigateur





Les résultats de la SSP basés sur une évaluation radiologique centrale indépendante en aveugle d'un sous-ensemble sélectionné au hasard d'environ 40 % des patientes randomisées ont confirmé les résultats d'efficacité principale basés sur l'évaluation de l'investigateur (hazard ratio de 0,427 ; IC à 95 % : 0,288 ; 0,633).

Au moment de l'analyse principale de la SSP, les données de survie globale n'étaient pas mûres, avec 89 décès (13 %) (HR de 0,916 [IC à 95 % : 0,601 ; 1,396]).

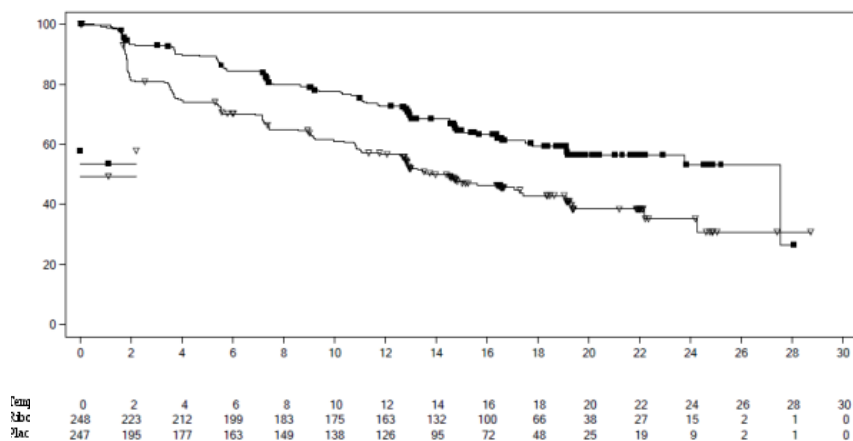
Le taux de réponse objective (TRO) issu de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 était plus élevé dans le bras Kisqali (40,9% ; IC à 95 % : 35,6 ; 46,2) comparé au bras placebo (29,7 % , IC à 95 % : 24,8 ; 34,6, p=0,00098). Le taux de bénéfice clinique observé (TBC) était plus élevé dans le bras Kisqali (79,1 % , IC à 95 % : 74,8 ; 83,5) comparé au bras placebo (69,7 % , IC à 95 % : 64,8 ; 74,6 ; p=0,002).

Dans l'analyse du sous-groupe pré-spécifié de 495 patientes ayant reçu Kisqali ou le placebo en association avec IANS plus goséréline, la SSP médiane était de 27,5 mois (IC à 95 % : 19,1 ; NE) dans le sous-groupe Kisqali associé à un IANS, et de 13,8 mois (IC à 95 % : 12,6 ; 17,4) dans le sous-groupe placebo associé à un IANS [HR : 0,569 ; IC à 95 % : 0,436 ; 0,743]. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 12 et la représentation de Kaplan-Meier de la SSP est fournie dans la Figure 5.

Tableau 12 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (SSP) chez les patientes ayant reçu un IANS

	Kisqali plus IANS plus goséréline N = 248	Placebo plus IANS plus goséréline N = 247
Survie sans progression^a		
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	27,5 (19,1 ; NE)	13,8 (12,6 ; 17,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,569 (0,436 ; 0,743)	
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ; NE = Non estimable. ^a - SSP basée sur l'évaluation radiologique de l'investigateur		

Figure 5 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation de l'investigateur chez les patientes ayant reçu un IANS



Les résultats d'efficacité pour le taux de réponse objective (TRO) et le taux de bénéfice clinique (TBC) issus de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 sont fournis dans le Tableau 13.

Tableau 13 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (TRO, TBC) basés sur l'évaluation de l'investigateur chez les patients ayant reçu un IANS

Analyse	Kisqali plus IANS plus goséréline (%, IC à 95 %)	Placebo plus IANS plus goséréline (%, IC à 95 %)
Analyse complète	N = 248	N = 247
Taux de réponse objective (TRO) ^a	39,1 (33,0 ; 45,2)	29,1 (23,5 ; 34,8)
Taux de bénéfice clinique (TBC) ^b	80,2 (75,3 ; 85,2)	67,2 (61,4 ; 73,1)
Patientes avec une maladie mesurable	n = 192	n = 199
Taux de réponse objective ^a	50,5 (43,4 ; 57,6)	36,2 (29,5 ; 42,9)
Taux de bénéfice clinique ^b	81,8 (76,3 ; 87,2)	63,8 (57,1 ; 70,5)

^aTRO : proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle
^bTBC : proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie ≥ 24 semaines)

Les résultats dans le sous-groupe Kisqali associé à un IANS étaient cohérents à travers les différents sous-groupes d'âge, de l'origine ethnique, du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou par hormonothérapies, d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses.

Une mise à jour plus mature des données sur la survie globale (date limite 30 novembre 2018) est présentée dans le tableau 14 et dans les figures 6 et 7.

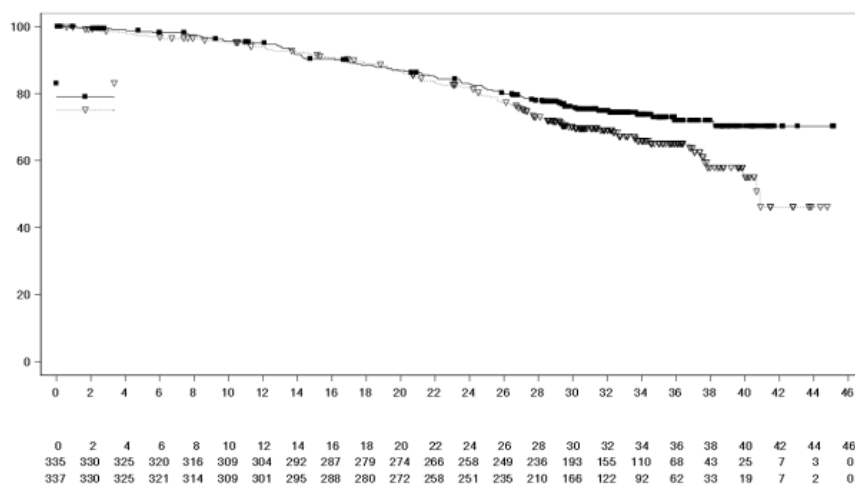
Lors de la deuxième analyse de la SG, l'étude a atteint son critère d'évaluation secondaire clé, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SG.

Tableau 14 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (SG) (date limite 30 novembre 2018)

Analyse actualisée	Analyse actualisée	
	Kisqali 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Survie globale, ensemble de la population de l'étude		
Nombre d'événements – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG médiane [mois] (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	40,9 (37,8 ; NE)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,712 (0,535 ; 0,948)	
p-value ^a	0,00973	
Survie globale, sous-groupe IANS		
Nombre d'événements – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG médiane [mois] (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	40,7 (37,4 ; NE)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,699 (0,501 ; 0,976)	

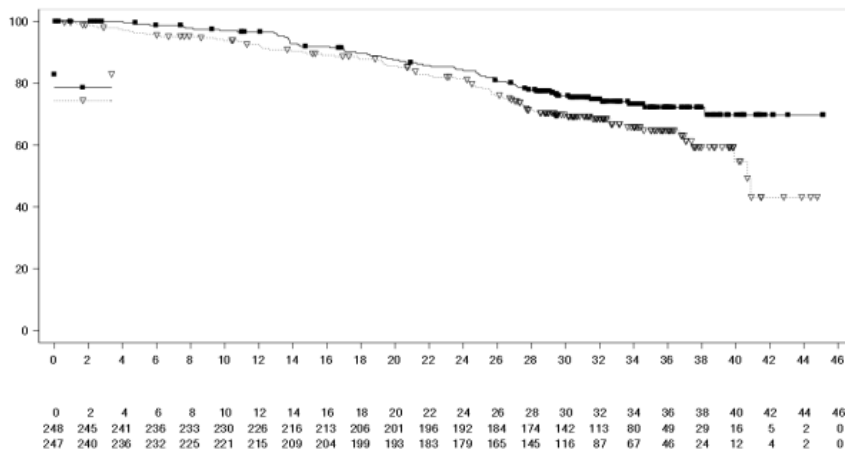
IC = Intervalle de confiance, NE = non estimable, N = nombre de patientes ;
^a la p-value est obtenue à partir du test log-rank unilatéral stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, de la chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée, et de l'hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology)

Figure 6 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG (date limite 30 novembre 2018)



Le test log-rank et le modèle Cox sont stratifiés en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, de la chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée, et de l'hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology)

Figure 7 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG chez les patientes ayant reçu un IANS (date limite 30 novembre 2018)



Le Hazard ratio est basé sur un modèle Cox non stratifié.

De plus, la probabilité de progression ou de décès après une seconde ligne de traitement (SSP) chez les patientes ayant reçu précédemment du ribociclib dans l'étude était plus faible par rapport aux patientes du bras placebo avec un HR de 0,692 (IC à 95 % : 0,548 ; 0,875) dans l'ensemble de la population de l'étude. La SSP médiane était de 32,3 mois (IC à 95 % : 27,6 ; 38,3) dans le bras placebo. Elle n'a pas été atteinte dans le bras ribociclib (IC à 95 % : 39,4 ; NE). Des résultats similaires ont été observés dans le sous-groupe IANS avec un HR de 0,660 (IC à 95 % : 0,503 ; 0,868) et une SSP médiane de 32,3 mois (IC à 95 % : 26,9 ; 38,3) dans le bras placebo *versus* non atteinte dans le bras ribociclib (IC à 95 % : 39,4 ; NE).

Etude CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali a été évalué dans une étude clinique de phase III randomisée selon un ratio de 2:1, en double-aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique chez 726 femmes ménopausées avec un cancer du sein avancé, positif au récepteur hormonal, et HER2-négatif n'ayant reçu aucune ou une seule ligne d'hormonothérapie antérieure, en association avec du fulvestrant *versus* fulvestrant seul.

Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 63 ans (intervalle de 31 à 89 ans). 46,7 % des patientes avaient 65 ans et plus, dont 13,8 % des patientes avaient 75 ans et plus. Les patientes incluses étaient caucasiennes (85,3 %), asiatiques (8,7%) ou noires (0,7 %) et quasiment toutes les patientes (99,7 %) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Les patientes en première et seconde ligne ont été incluses dans cette étude (dont 19,1 % présentaient une maladie métastatique *de novo*). Avant d'être incluses dans l'étude, 42,7 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant, et 13,1 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant, alors que 58,5 % avaient reçu une hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 1,4 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant et 21 % avaient reçu un traitement antérieur par hormonothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein avancé. Dans l'étude F2301, 21,2 % avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 60,5 % présentaient des métastases viscérales.

Analyse principale

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint au cours de l'analyse principale réalisée après 361 événements de Survie Sans Progression (SSP) sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées, date limite 3 novembre 2017). Le délai médian de suivi au moment de l'analyse primaire de SSP était de 20,4 mois.

Les résultats d'efficacité primaires ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patientes ayant reçu Kisqali associé à du fulvestrant comparé aux patientes ayant reçu le placebo associé à du fulvestrant dans l'ensemble de la population de l'étude (hazard ratio de 0,593, IC à 95 % : 0,480 ; 0,732, p-value test du log-rank stratifié unilatéral 4,1x10⁻⁷), avec une réduction estimée de 41% du risque relatif de progression ou de décès en faveur du bras Kisqali associé à du fulvestrant.

Les résultats d'efficacité primaires ont été confirmés par une revue centralisée aléatoire d'un sous-groupe de 40% des imageries via une évaluation radiologique centralisée indépendante en aveugle (hazard ratio de 0,492 ; IC à 95 % : 0,345 ; 0,703).

Une mise à jour descriptive de la SSP a été réalisée au moment de la seconde analyse intermédiaire de la SG, et les résultats actualisés de la SSP pour l'ensemble de la population et les sous-groupes basés sur un traitement antérieur par hormonothérapie sont résumés dans le tableau 15 et la représentation de Kaplan-Meier est présentée en figure 8.

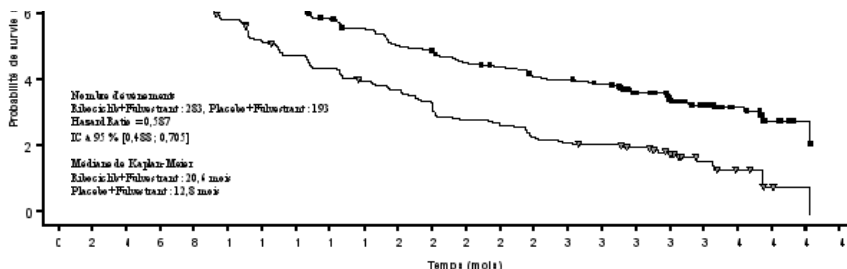
Tableau 15 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats de la SSP mis à jour basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 3 juin 2019)

	Kisqali plus fulvestrant N = 484	Placebo plus fulvestrant N = 242
Survie sans progression dans l'ensemble de la population de l'étude		
Nombre d'événements - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	20,6 (18,6 ; 24,0)	12,8 (10,9 ; 16,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,587 (0,488 ; 0,705)	
Sous-groupe de 1^{ère} ligne^a		
	Kisqali plus fulvestrant n = 237	Placebo plus fulvestrant n = 128
Nombre d'événements - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	33,6 (27,1 ; 41,3)	19,2 (14,9 ; 23,6)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,546 (0,415 ; 0,718)	
Sous-groupe de 2nde ligne ou en rechute précoce^b		
	Kisqali plus fulvestrant n = 237	Placebo plus fulvestrant n = 109
Nombre d'événements - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	14,6 (12,5 ; 18,6)	9,1 (5,8 ; 11,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,571 (0,443 ; 0,737)	

IC = intervalle de confiance
^a patientes atteintes d'un cancer du sein avancé *de novo* n'ayant pas reçu de traitement antérieur par hormonothérapie et patientes ayant rechuté après les 12 mois suivant la fin du traitement (néo-)adjuvant par hormonothérapie.
^b patientes ayant rechuté pendant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement (néo-)adjuvant par hormonothérapie et patientes dont la maladie a progressé après une première ligne d'hormonothérapie adaptée à un stade avancé.

Figure 8 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation de l'investigateur (population en intention de traiter) (date limite 3 juin 2019)





Les résultats d'efficacité pour le taux de réponse objective (TRO) et le taux de bénéfice clinique (TBC) issus de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 sont fournis dans le Tableau 16
Tableau 16 MONALEESA-3 - Résultats d'efficacité (TRO, TBC) basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 3 novembre 2017)

Analyse	Kisqali plus fulvestrant (%, IC à 95 %)	Placebo plus fulvestrant (%, IC à 95 %)
Analyse complète	N = 484	N = 242
Taux de réponse objective (TRO) ^a	32,4 (28,3 ; 36,6)	21,5 (16,3 ; 26,7)
Taux de bénéfice clinique (TBC) ^b	70,2 (66,2 ; 74,3)	62,8 (56,7 ; 68,9)
Patientes avec une maladie mesurable	n = 379	n = 181
Taux de réponse objective ^a	40,9 (35,9 ; 45,8)	28,7 (22,1 ; 35,3)
Taux de bénéfice clinique ^b	69,4 (64,8 ; 74,0)	59,7 (52,5 ; 66,8)

^aTRO : proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle
^bTBC : proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie ≥ 24 semaines)

Les hazard ratios basés sur l'analyse des sous-groupes pré-spécifiés des patientes traitées par Kisqali associé à du fulvestrant ont montré un bénéfice cohérent à travers les sous-groupes selon l'âge, le traitement antérieur (précoce ou avancé), la chimiothérapie antérieure reçue dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante/néoadjuvante ou l'hormonothérapie antérieure, une atteinte hépatique et/ou pulmonaire et une atteinte métastatique uniquement osseuse.

Analyse de la SG

Lors de la seconde analyse de la SG, le critère d'évaluation secondaire de l'étude était atteint, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SG.

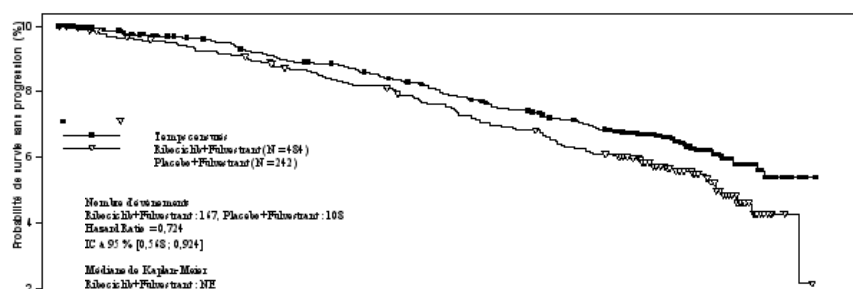
Les résultats de cette analyse finale de la SG sur l'ensemble de la population de l'étude et l'analyse des sous-groupes sont présentés dans le tableau 17 et la figure 9.

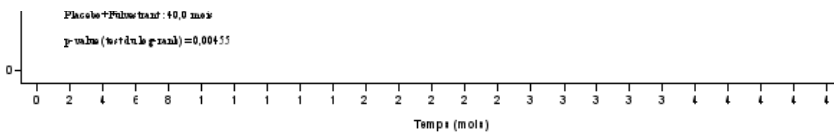
Tableau 17 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats d'efficacité (SG) (date limite 3 juin 2019)

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Ensemble de la population de l'étude	N = 484	N = 242
Nombre d'événements - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Médiane de la SG [mois] (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	40 (37 ; NE)
HR (IC à 95 %) ^a	0,724 (0,568 ; 0,924)	
p-value ^b	0,00455	
Sous-groupe de 1^{ère} ligne	n = 237	n = 128
Nombre d'événements - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC à 95 %) ^c	0,700 (0,479 ; 1,021)	
Sous-groupe de 2nde ligne ou en rechute précoce	n = 237	n = 109
Nombre d'événements- n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC à 95 %) ^c	0,730 (0,530 ; 1,004)	

NE = Non estimable
^a Le hazard ratio est obtenu à partir du modèle Cox PH stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'un traitement antérieur par hormonothérapie.
^b La p-value unilatérale est obtenue à partir du test log-rank stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'un traitement antérieur par hormonothérapie via IRT (Interactive Response Technology). La p-value est unilatérale et est comparée à un seuil de 0,01129 déterminé par la fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pour un seuil de signification total de 0,025.
^c Le hazard ratio est obtenu à partir du modèle Cox PH non stratifié.

Figure 9 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SG (population en intention de traiter) (date limite 3 juin 2019)





Placebo + PFS médiane = 10,0 mois
 p-value (test de log-rank) = 0,00455

Le temps jusqu'à progression vers une nouvelle ligne de traitement ou décès (SSP2) chez les patientes du bras Kisqali était supérieur à celui des patientes du bras placebo (HR : 0,670 [IC à 95 % : 0,542 ; 0,830] pour l'ensemble de la population de l'étude. La médiane de la SSP2 était de 39,8 mois (IC à 95 % : 32,5 ; NE) pour le bras Kisqali et 29,4 mois (IC à 95 % : 24,1 ; 33,1) pour le bras placebo.

Patients âgés
 Chez toutes les patientes ayant reçu Kisqali dans les études MONALEESA-2 et MONALEESA-3, une proportion représentative de patientes étaient âgées de ≥ 65 ans et de ≥ 75 ans (voir rubrique 5.1). Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité de Kisqali n'a été observée entre ces patientes et les patientes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Patients avec une insuffisance rénale
 Dans les trois études pivotales (MONALEESA-2, MONALEESA-3 et MONALEESA-7), 510 (53,8%) patientes avec une fonction rénale normale, 341 (36%) patientes avec une insuffisance rénale légère et 97 (10,2%) patientes avec une insuffisance rénale modérée ont été traitées par ribociclib. Aucune patiente atteinte d'une insuffisance rénale sévère n'a été incluse. Les résultats de la PFS étaient cohérents entre les patientes avec une insuffisance rénale légère et modérée ayant reçu ribociclib à la dose initiale de 600 mg et celles dont la fonction rénale était normale. Le profil de sécurité était généralement cohérent parmi les cohortes rénales (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Etude CLEE011Q12101

Une étude multicentrique de phase I/II a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association du ribociclib avec le protocole TOTEM chez des patients pédiatriques (de 4 à < 18 ans, n = 10) et jeunes adultes (de 18 à 20 ans, n = 2) atteints d'un neuroblastome (NB) en rechute ou réfractaire (r/r) ou d'autres tumeurs solides (incluant rhabdomyosarcome alvéolaire/rhabdomyosarcome, gliome malin, astrocytome malin, glioblastome et médulloblastome). Trois cohortes ont été étudiées dans la phase I de détermination de la dose afin d'étudier les schémas posologiques suivants dans un cycle de traitement de 28 jours : ribociclib 200 mg/m²/jour (jours 1 à 21) plus topotécan 0,75 mg/m²/jour et témozolomide 150 mg/m²/jour (jours 1 à 5) (administration concomitante) ; ribociclib 100 mg/m²/jour (jours 6 à 21) après topotécan 0,75 mg/m²/jour et témozolomide 150 mg/m²/jour (jours 1 à 5) (administration séquentielle) ; ribociclib 100 mg/m²/jour (jours 1 à 14) plus topotécan 0,75 mg/m²/jour et témozolomide 100 mg/m²/jour (jours 1 à 5) (administration concomitante). Les patients avaient un âge médian de 14 ans (n = 12), 7 étaient de sexe féminin. Aucune réponse objective n'a été observée. La dose maximale tolérée (MTD) et la dose recommandée pour la phase II (RP2D) n'ont pas pu être déterminées dans cette étude en raison d'une toxicité dose-limitante (DLT). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kisqali dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du ribociclib a été étudiée chez des patients ayant un cancer avancé ayant reçu des doses orales quotidiennes de 50 mg à 1 200 mg. Les sujets sains recevaient des doses orales uniques comprises entre 400 mg et 600 mg ou des doses quotidiennes répétées (8 jours) de 400 mg.

Absorption

La moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue du ribociclib après une dose unique par voie orale de 600 mg était de 65,8 % chez les sujets sains.

La C_{max} a été atteinte entre 1 et 4 heures (T_{max}) après une administration orale du ribociclib. Dans l'intervalle de doses testées (50 à 1 200 mg), l'exposition (C_{max} et AUC) au ribociclib augmente de manière légèrement sur-proportionnelle par rapport à la dose. L'état d'équilibre est généralement atteint au bout de 8 jours suivant une administration quotidienne répétée et le ribociclib s'accumule selon un ratio d'accumulation moyen géométrique de 2,51 (intervalle : 0,97 à 6,40).

Effet de la nourriture

L'administration orale d'une dose unique de 600 mg de ribociclib sous forme de comprimés pelliculés avec un repas riche en graisse et en calories n'a pas eu d'effet sur la vitesse et le degré d'absorption du ribociclib par rapport à un état de jeûne.

Distribution

La liaison du ribociclib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était d'environ 70 % et indépendante de la concentration (10 à 10 000 ng/mL). Le ribociclib était distribué de manière égale entre les globules rouges et le plasma avec un rapport moyen sang/plasma *in vivo* de 1,04. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) était de 1 090 L selon l'analyse de pharmacocinétique de population.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquaient que le ribociclib est principalement éliminé par le foie, principalement par le CYP3A4 chez l'homme. Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de [14C] ribociclib chez l'homme, les principales voies métaboliques du ribociclib impliquaient une oxydation (désalkylation, la C et/ou N-oxygénation, l'oxydation (-2H)) et des combinaisons de celles-ci. Les conjugués de phase II des métabolites de phase I du ribociclib étaient notamment la N-acétylation, la sulfatation, la conjugaison de cystéine, la glycosylation et la glucuronidation. Le ribociclib était la principale entité circulante dans le plasma dérivée du médicament. Les principaux métabolites circulants étaient notamment le métabolite M13 (CC1284, N-hydroxylation), M4 (LEQ803, N-déméthylation) et M1 (glucuronide secondaire). L'activité clinique (pharmacologique et tolérance) du ribociclib était principalement imputable à la molécule mère, avec une contribution négligeable des métabolites circulants.

Le ribociclib est largement métabolisé sous forme inchangée représentant 17,3 % et 12,1 % de la dose dans les fèces et l'urine, respectivement. Le métabolite LEQ803 était un métabolite significatif dans les excréments et représentait environ 13,9 % et 3,74 % de la dose administrée dans les fèces et l'urine, respectivement. De nombreux autres métabolites ont été détectés aussi bien dans les fèces que dans l'urine en quantités minimales ($\leq 2,78$ % de la dose administrée).

Élimination

La moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique effective (d'après le taux d'accumulation) était de 32,0 heures (CV 63 %) et la moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) était de 25,5 L/h (CV 66 %) à l'état d'équilibre à 600 mg chez des patients atteints de cancer avancé. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au ribociclib chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce devrait être légèrement inférieure à celle des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé traitées avec la même dose. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale plasmatique apparente ($T_{1/2}$) du ribociclib était comprise entre 29,7 et 54,7 heures et la moyenne géométrique de la CL/F du ribociclib était comprise entre 39,9 et 77,5 L/h à 600 mg parmi les études sur des sujets sains.

Le ribociclib et ses métabolites sont éliminés principalement par les fèces, et dans une moindre mesure par la voie rénale. Chez 6 sujets sains de sexe masculin, après une dose orale unique de [14C] ribociclib, 91,7 % de la dose radioactive totale administrée étaient récupérées sous 22 jours ; les fèces étaient la principale voie d'excrétion (69,1 %), avec 22,6 % de la dose récupérée dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de doses de 50 à 1 200 mg, l'exposition (C_{max} et AUC) au ribociclib augmente de manière légèrement sur-proportionnelle par rapport à la dose aussi bien après une dose unique qu'après des doses répétées. Cette analyse est limitée par la petite taille de l'échantillon pour la plupart des cohortes de dose avec une majorité des données provenant de la cohorte de dose 600 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du ribociclib a été étudié dans une étude d'insuffisance rénale qui comprenait 14 sujets sains avec une fonction rénale normale (Débit de Filtration Glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 mL/min), 8 sujets avec une insuffisance rénale légère (DFGa 60 à < 90 mL/min), 6 sujets avec une insuffisance rénale modérée (DFGa 30 à < 60 mL/min), 7 sujets avec une insuffisance rénale sévère (DFGa 15 à < 30 mL/min) et 3 sujets avec une insuffisance rénale terminale (IRT) (DFGa < 15 mL/min) à une dose unique de ribociclib de 400 mg.

L' AUC_{inf} a augmenté de 1,6 fois, 1,9 fois et 2,7 fois, et la C_{max} de 1,8 fois, 1,8 fois et 2,3 fois chez les sujets avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à l'exposition chez les sujets avec une fonction rénale normale. Etant donné que les études d'efficacité et de sécurité de ribociclib ont inclus une forte proportion de patientes atteintes d'insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.1), les données des sujets avec une insuffisance rénale modérée ou sévère dans l'étude sur l'insuffisance rénale ont été également comparées aux données regroupées pour les sujets avec une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère. Par rapport aux données regroupées pour les sujets avec une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère, l' AUC_{inf} a augmenté de 1,6 fois et de 2,2 fois et la C_{max} a augmenté de 1,5 fois et de 1,9 fois respectivement chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée et sévère. La différence n'a pas été calculée pour les sujets ayant une IRT en raison du faible nombre de sujets, mais les résultats indiquent une augmentation similaire ou un peu plus importante de l'exposition au ribociclib comparativement aux sujets atteints d'insuffisance rénale sévère.

L'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de ribociclib a également été évalué chez les patientes atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique incluses dans les études d'efficacité et de sécurité pour lesquelles les patientes recevaient une dose initiale de 600 mg (voir rubrique 5.1). Dans une analyse de sous-groupe des données pharmacocinétiques provenant d'études menées chez les patientes atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique après l'administration orale de 600 mg de ribociclib en une seule dose ou en doses répétées, l' AUC_{inf} et la C_{max} de ribociclib chez les patientes avec une insuffisance rénale légère ($n = 57$) ou modérée ($n = 14$) étaient comparables à l' AUC_{inf} et la C_{max} chez les patientes avec une fonction rénale normale ($n = 86$), ce qui suggère l'absence d'effet cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition au ribociclib.

Insuffisance hépatique

D'après l'étude de pharmacocinétique chez des sujets non atteints de cancer avec une insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique légère n'avait pas d'effet sur l'exposition au ribociclib (voir rubrique 4.2). L'exposition moyenne au ribociclib était augmentée de moins de 2 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (rapport de moyenne géométrique [RMG] : 1,44 pour C_{max} ; 1,28 pour AUC_{inf}) et sévère (RMG : 1,32 pour C_{max} ; 1,29 pour AUC_{inf}) (voir rubrique 4.2).

D'après une analyse de pharmacocinétique de population qui a inclus 160 patientes atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique avec une fonction hépatique normale et 47 patientes avec une insuffisance hépatique légère, l'insuffisance hépatique légère n'avait pas d'effet sur l'exposition au ribociclib, étant davantage les résultats de l'étude dédiée à l'insuffisance hépatique. Le ribociclib n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et d'une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Effet de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique

L'analyse de pharmacocinétique de population a montré l'absence d'effets cliniquement pertinents de l'âge, du poids corporel ou du sexe sur l'exposition systémique au ribociclib qui nécessiteraient un ajustement posologique. Les données sur les différences de pharmacocinétique dues à l'origine ethnique sont trop limitées pour tirer des conclusions.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du ribociclib a été évaluée chez des patients pédiatriques ($n = 10$) et des jeunes adultes ($n = 2$) atteints de neuroblastome en rechute ou réfractaire, ou d'autres tumeurs solides, dans la partie détermination de dose d'une étude de phase III de Kisqali en association avec le protocole TOTEM en administration concomitante ou séquentielle (voir rubrique 5.1). L'exposition au ribociclib a augmenté avec l'augmentation de la dose de 100 à 200 mg/m²/jour, le T_{max} se situant entre 1 et 4 heures selon les patients. À la dose de ribociclib de 100 mg/m²/jour en administration concomitante avec le protocole TOTEM, la moyenne géométrique de la CL/F du ribociclib à l'état d'équilibre était de 35,4 L/h (CV 69 %) et la moyenne géométrique du ratio d'accumulation était de 1,06 (CV 53,9 %) ($n = 5$).

Données d'interaction *in vitro*

Effet du ribociclib sur les enzymes cytochrome P450

In vitro, le ribociclib était un inhibiteur réversible du CYP1A2, du CYP2E1 et du CYP3A4/5 et un inhibiteur du CYP3A4/5 dépendant du temps, aux concentrations cliniquement pertinentes. Les évaluations *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition nul des activités de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 aux concentrations cliniquement pertinentes. Ribociclib a un potentiel d'inhibition nul dépendant du temps du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP2D6.

Les données *in vitro* indiquent que ribociclib présente un potentiel d'induction nul des enzymes de l'UGT ou des enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 via PXR. Par conséquent, il est peu probable que Kisqali affecte les substrats de ces enzymes. Les données *in vitro* ne sont pas suffisantes pour exclure le potentiel de ribociclib d'induire le CYP2B6 via CAR.

Effet des transporteurs sur ribociclib

In vitro, le ribociclib est un substrat du P-gp, mais en se basant sur les données du bilan de masse, il est peu probable que l'inhibition du P-gp et du BCRP affecte l'exposition de ribociclib à des doses thérapeutiques. *In vitro*, ribociclib n'est pas le substrat des transporteurs en charge de l'absorption hépatique OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1.

Effet du ribociclib sur les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. *In vitro*, ribociclib n'inhibait pas OAT1, OAT3 ou MRP2 à des concentrations cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Les études de sécurité cardiaque *in vivo* chez le chien ont démontré un allongement de l'intervalle QT lié à la dose et à la concentration à un niveau d'exposition correspondant à celui attendu chez les patientes recevant la dose recommandée de 600 mg. Il existe également un potentiel d'induction de contractions ventriculaires prématurées (CVP) à des expositions élevées (environ 5 fois la C_{max} clinique anticipée).

Toxicité de doses répétées

Les études de toxicité de doses répétées (selon le schéma de traitement 3 semaines avec médicament/1 semaine sans) allant jusqu'à une durée maximale de 27 semaines chez le rat et jusqu'à une durée maximale de 39 semaines chez le chien ont démontré que le système hépatobiliaire (modifications prolifératives, cholestase, calculs vésiculaires de type granuleux, et bile épaissie) était le principal organe cible de la toxicité du ribociclib. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ribociclib dans les études de doses répétées sont notamment la moelle osseuse (hypocellularité), le système lymphoïde (déplétion lymphoïde), la muqueuse intestinale (atrophie), la peau (atrophie), l'os (formation osseuse diminuée), le rein (dégénérescence et régénération simultanée des cellules épithéliales tubulaires) et les testicules (atrophie). Mis à part les modifications atrophiques observées au niveau des testicules qui montraient une tendance à la réversibilité, toutes les autres modifications étaient complètement réversibles après une période de 4 semaines sans traitement. L'exposition au ribociclib chez les animaux dans les études de toxicité était généralement inférieure ou égale à celle observée chez les patients recevant des doses multiples de 600 mg/jour (d'après l'AUC).

Reprotoxicité/fertilité

Le ribociclib présentait une fœtotoxicité et une tératogénéité à des doses qui n'entraînaient pas de toxicité maternelle chez les rates ou les lapines. Après une exposition prénatale, une augmentation de l'incidence de la perte post-implantation et une réduction du poids fœtal ont été observées chez les rats, et le ribociclib était tératogène chez les lapines à des expositions inférieures à 1,5 fois l'exposition chez l'homme, respectivement, à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, selon l'AUC.

Chez les rates, des diminutions du poids du fœtus ont été notées, accompagnées de modifications squelettiques considérées comme transitoires et/ou liées aux poids moindres des fœtus. Chez les lapines, des effets indésirables sur le développement embryon-fœtal ont été mis en évidence par les incidences accrues d'anomalies fœtales (malformations et variantes externes, viscérales et squelettiques) et la croissance fœtale (poids des fœtus plus faibles). Ces observations comprenaient des lobes pulmonaires petits ou réduits ; un vaisseau supplémentaire sur l'arc aortique ; une hernie diaphragmatique ; l'absence de lobe accessoire ou des lobes pulmonaires (partiellement) fusionnés ; un lobe pulmonaire accessoire petit ou réduit (30 et 60 mg/kg), des treizièmes côtes supplémentaires ou rudimentaires ; une absence d'os hyoïde ; un nombre réduit de phalanges dans le pouce. Il n'a pas été observé de mortalité embryon-fœtale.

Dans une étude sur la fertilité des rates, le ribociclib n'a pas affecté la fonction reproductive, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce à toutes les doses jusque 300 mg/kg/jour (ce qui équivaut à une exposition plus faible ou égale à l'exposition clinique des patientes à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour selon l'AUC).

Le ribociclib n'a pas été évalué dans des études sur la fertilité masculine. Toutefois, des changements atrophiques des testicules ont été rapportés dans des études de toxicité menées chez le rat et le chien à des expositions inférieures ou égales à l'exposition chez l'homme à la dose maximale journalière recommandée de 600 mg/jour selon l'AUC. Ces effets peuvent être reliés aux effets antiprolifératifs directs sur les cellules germinales testiculaires provoquant l'atrophie des tubules séminifères.

Le ribociclib et ses métabolites passaient facilement dans le lait des rates. L'exposition au ribociclib était plus élevée dans le lait que dans le plasma.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité dans des systèmes bactériens *in vitro* et des systèmes mammaliens *in vitro* et *in vivo* avec et sans activation métabolique n'ont pas mis en évidence un potentiel génotoxique du ribociclib.

Carcinogénèse

La carcinogénéité du ribociclib a été évaluée dans une étude de 2 ans chez le rat.

L'administration orale de ribociclib pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs épithéliales de l'endomètre et une hyperplasie glandulaire et squameuse de l'utérus/col de l'utérus des rats femelles à une dose ≥ 300 mg/kg/jour ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs folliculaires des glandes thyroïdiennes des rats mâles à une dose ≥ 50 mg/kg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (AUC_{0-24h}) chez les rats femelles et mâles pour lesquels des modifications néoplasiques ont été observées était respectivement 1,2 et 1,4 fois supérieure à celle obtenue chez les patients à la dose recommandée de 600 mg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (AUC_{0-24h}) chez les rats femelles et mâles pour lesquels des modifications néoplasiques ont été observées était respectivement 2,2 et 2,5 fois supérieure à celle obtenue chez les patients à la dose de 400 mg/jour.

D'autres modifications prolifératives non-néoplasiques ont consisté en une augmentation des foyers hépatiques altérés (basophiles et cellules claires) et en une hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (Leydig) chez les rats mâles à des doses ≥ 5 mg/kg/jour et ≥ 50 mg/kg/jour, respectivement.

Le mécanisme des observations thyroïdiennes chez les mâles est probablement lié à l'induction d'une enzyme microsomale spécifique aux rongeurs dans le foie, ce qui n'est pas considéré comme pertinent chez l'homme. Les effets sur l'utérus/col de l'utérus et sur les cellules interstitielles testiculaires (Leydig) sont liés à une hypoprolactinémie prolongée secondaire à l'inhibition par CDK4 de la fonction lactotrophe dans l'hypophyse, altérant l'axe hypothalamo-hypophysé-gonadique.

Toute augmentation potentielle du rapport oestrogène/progestérone chez l'homme par ce mécanisme serait compensée par une action inhibitrice d'un traitement anti-oestrogène concomitant sur la synthèse des oestrogènes puisque chez l'homme, Kisqali est indiqué en association avec des agents hypo-oestrogéniques.

Compte tenu des différences importantes entre les rongeurs et l'homme en ce qui concerne la synthèse et le rôle de la prolactine, ce mode d'action ne devrait pas avoir de conséquences chez l'homme.

Études chez l'animal juvénile

Chez les rats juvéniles traités par voie orale du 14^{ème} jour postnatal (l'équivalent d'un an chez l'homme) au 63^{ème} jour postnatal, des diminutions mineures et réversibles de la longueur du fémur (-3 % à -4 % par rapport aux témoins) ont été observées chez les femelles uniquement. La dose sans effet nocif observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) était de 150 mg/kg/jour chez les mâles et de 150 / 300 mg/kg/jour (escalade de dose au 32^{ème} jour postnatal) chez les femelles. L'exposition à la NOAEL correspond à une marge d'exposition respectivement de 5 à 22 fois et de 4 à 6 fois l' AUC_{0-24h} pédiatrique à la dose de 100 mg/m²/jour chez les mâles et les femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone de type A
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Lécithine de soja (E322)
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE (polyvinylchlorure/polychlorotrifluoroéthylène) ou PA/alu/PVC (polyamide/aluminium/polyvinylchlorure) contenant 14 ou 21 comprimés pelliculés.
Conditionnements unitaires contenant 21, 42 ou 63 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 63 (3 boîtes de 21), 126 (3 boîtes de 42) ou 189 (3 boîtes de 63) comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1221/001-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2017
Date du dernier renouvellement : 4 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26.03.2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.