

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **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 notoire:

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.

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**

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

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

#### Posologie

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. Le traitement doit être poursuivi tant que la patiente présente un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Kisqali doit être pris en association avec 2,5 mg de létrozole ou un autre inhibiteur de l'aromatase ou avec 500 mg de fulvestrant.

Lorsque Kisqali est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase, 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 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de l'aromatase.

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.

Kisqali peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.5). Les patientes doivent être encouragées 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, la patiente ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de cette journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle.

#### 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
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 patiente 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**

	<b>Grade 1 ou 2*</b> (NAN 1000/mm <sup>3</sup> - ≤ LIN)	<b>Grade 3*</b> (NAN 500 - < 1000/mm <sup>3</sup> )	<b>Neutropénie fébrile** de grade 3*</b>	<b>Grade 4*</b> (NAN < 500/mm <sup>3</sup> )
<b>Neutropénie</b>	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.
<p>* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)  **Neutropénie de grade 3 avec fièvre isolée &gt; 38,3 °C (ou supérieure à 38 °C pendant plus d'une heure et/ou infection concomitante)  NAN = nombre absolu de neutrophiles ; LIN = limite inférieure de la normale</p>				

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  $\geq 2$  sont observées.

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

	<b>Grade 1*</b> ( <b>&gt; LSN – 3</b> <b>x LSN)</b>	<b>Grade 2*</b> ( <b>&gt; 3 jusqu'à 5 x LSN)</b>	<b>Grade 3*</b> ( <b>&gt; 5 jusqu'à 20 x</b> <b>LSN)</b>	<b>Grade 4*</b> ( <b>&gt; 20 x LSN)</b>
<b>Augmentations des ASAT et/ou des ALAT par rapport à la valeur initiale**, sans augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN</b>	Aucun ajustement posologique n'est requis.	Valeur initiale du grade < 2 : Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade $\leq$ valeur initiale, puis reprendre Kisqali à la même dose. En cas de retour au grade 2, reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure.	Interruption de l'administration de Kisqali jusqu'au retour $\leq$ la valeur initiale, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. En cas de retour à un grade 3, arrêter Kisqali.	Arrêter Kisqali.
		Valeur initiale du grade = 2 : Pas d'arrêt de l'administration.		
<b>Augmentations simultanées des ASAT et/ou ALAT avec une augmentation concomitante de la bilirubine totale, en l'absence de cholestase</b>	Si les patientes 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 débiter un traitement par Kisqali. Après l'initiation du traitement, un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle et au début du second 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.

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

<b>ECG avec QTcF &gt; 480 ms</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le traitement doit être arrêté.</li> <li>2. Si l'allongement de QTcF revient &lt; à 481 ms, reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.</li> <li>3. Si QTcF réapparaît ≥ à 481 ms, le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que le QTcF revienne &lt; à 481 ms ; puis reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure.</li> </ol>
<b>ECG avec QTcF &gt; 500 ms</b>	<p>Si QTcF est supérieur à 500 ms : arrêter Kisqali jusqu'à QTcF &lt; à 481 ms puis reprendre Kisqali à la dose immédiatement inférieure.</p> <p>En cas d'allongement de l'intervalle QTcF jusqu'à une valeur supérieure à 500 ms ou de 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.</p>

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

	<b>Grade 1*</b> (asymptomatique)	<b>Grade 2*</b> (symptomatique)	<b>Grade 3 ou 4*</b> (sévère)
<b>MPI/pneumopathie</b>	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.
<p>* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>**Une évaluation personnalisée du bénéfice-risque doit être réalisée quand vous envisagez de reprendre Kisqali</p> <p>MPI = maladie pulmonaire interstitielle</p>			

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

<b>Autres toxicités</b>	<b>Grade 1 ou 2**</b>	<b>Grade 3**</b>	<b>Grade 4**</b>
	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.
<p>*À l'exclusion des neutropénies, de l'hépatotoxicité, de l'allongement de l'intervalle QT et de la MPI/pneumopathie.</p> <p>**Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p>			

Se référer aux RCP de l'inhibiteur de l'aromatase, 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 patientes simultanément avec le ribociclib, la dose de Kisqali doit être réduite à 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Chez les patientes dont la dose a été réduite à 400 mg de ribociclib par jour et chez qui 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 patientes 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-patientes, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patientes, 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 patientes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 200 mg chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère. Kisqali n'a pas été étudié chez les patientes atteintes 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 patientes ayant une 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. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patientes âgées 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. 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 patientes ayant des valeurs initiales d'ASAT/ALAT  $\geq$  à un grade 3.

#### Allongement de l'intervalle QT

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), un allongement  $>60$  msec de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1%) des patientes ayant reçu Kisqali plus tamoxifène et chez 18/245 (7,3%) des patientes ayant reçu Kisqali plus un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS). La prise de Kisqali n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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 et au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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.

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

- avec un syndrome du QT long ;
- avec une cardiopathie non contrôlée ou significative incluant un infarctus récent du myocarde, 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 le traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évité, la dose doit être réduite à 400 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.5).



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 MPI/pneumopathie a été rapportée lors d'un traitement par inhibiteurs de CDK4/6 dont Kisqali. Dans les 3 études cliniques de phase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] et MONALEESA-3 [F2301], des MPI (0,3% tout grade, dont 0,1% de grade 3) ont été rapportées dans le groupe traité par Kisqali et aucun cas dans le groupe placebo. Des pneumopathies ont été rapportées dans les deux groupes traités par Kisqali et par placebo (0,4% tout grade avec aucun grade 3 ou 4 dans les deux groupes de traitement).

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).

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).

#### 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 patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère entraîne une diminution d'environ 45% de l'exposition comparativement à la dose initiale standard chez les patientes présentant une fonction rénale normale. L'efficacité à cette dose initiale n'a pas été étudiée. Une attention particulière doit être portée aux patientes atteintes 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 patientes 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 %.

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 nelfinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprevir, la téliithromycine, 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 patientes 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 réduite 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-patientes, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patientes, et une surveillance étroite des EI reliés au ribociclib est donc recommandée. En cas de toxicité reliée 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 pharmacocinétiques physiologiques 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 1,2 et 1,3. Pour les patients qui ont reçu une dose réduite de ribociclib de 400 mg une fois par jour, il a été estimé que la  $C_{max}$  et l'AUC à l'état d'équilibre ont augmenté respectivement d'un facteur 1,4 et 2,1. L'effet à la dose de 200 mg une fois par jour a été estimé respectivement à une augmentation d'un facteur de 1,7 et 2,8. 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 reliés au ribociclib est recommandée.

Les patientes doivent être informées qu'elles 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<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> du LEQ803 a augmenté d'un facteur 1,7-et l'AUC<sub>inf</sub> 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 pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz) peut diminuer la C<sub>max</sub> et l'AUC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement de 51 % et 70 %. 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 patientes traitées 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 utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré que Kisqali administré à la dose cliniquement pertinente 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 à la dose de 600 mg 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-compartmentale.

### 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 procaïnamide, 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 bépridil, 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 méthode 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 patientes doivent être incitées à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines si elles 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

Les EI et les EI de grade 3/4 les plus fréquents (respectivement rapportés à une fréquence  $\geq 20\%$  et  $\geq 2\%$ ) dans les données groupées pour lesquels la fréquence sous Kisqali en association est supérieure à la fréquence sous placebo en association étaient, respectivement, les infections, la neutropénie, la leucopénie, les céphalées, la toux, les nausées, la fatigue, les diarrhées, les vomissements, la constipation, l'alopécie et les rashes ; et les infections, la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, les anomalies du bilan hépatique, la lymphopénie, 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 37,3% des patientes recevant Kisqali dans les études cliniques de phase III quelle que soit l'association et un arrêt définitif a été rapporté chez 7,0% des patientes ayant reçu Kisqali en association dans les études cliniques de phase III.

### Liste tabulée des effets indésirables

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) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, RH-positif et HER2-négatif. Des EI additionnels ont été identifiés après commercialisation.

La durée médiane d'exposition au traitement par Kisqali à travers l'ensemble des données regroupées des études de phase III était de 21,7 mois, avec 61,7% des patientes exposées pendant une durée  $\geq 12$  mois.

Les effets indésirables des études cliniques de phase III (Tableau 7) 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	
Infections <sup>1</sup>	Très fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie	Très fréquent
Thrombocytopénie, neutropénie fébrile	Fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées, étourdissements	Très fréquent
Vertiges	Fréquent
<b>Affections oculaires</b>	
Augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire	Fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	
Syncope	Fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Dyspnée, toux	Très fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, stomatite, douleurs abdominales <sup>2</sup> , dyspepsie	Très fréquent
Dysgueusie	Fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Hépatotoxicité <sup>3</sup>	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie, rash <sup>4</sup> , prurit	Très fréquent
Érythème, sécheresse de la peau, vitiligo	Fréquent
Nécrolyse épidermique toxique (NET)*	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Dorsalgie	Très fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue, œdème périphérique, asthénie, pyrexie	Très fréquent
Bouche sèche, douleur oropharyngée	Fréquent
<b>Investigations</b>	
Anomalies du bilan hépatique <sup>5</sup>	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme	Fréquent
<sup>1</sup> Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires, gastroentérite, sepsis (<1%). <sup>2</sup> Douleurs abdominales : douleur abdominales, douleurs abdominales supérieures. <sup>3</sup> Hépatotoxicité : atteinte hépatocellulaire, lésion hépatique iatrogène (<1%), hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hépatite auto-immune (un cas isolé). <sup>4</sup> Rash : rash cutané, rash maculo-papuleux, rash prurigineux. <sup>5</sup> Anomalies du bilan hépatique : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation de la bilirubinémie. * Effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation. Ils proviennent de déclarations spontanées pour lesquelles il n'est pas toujours possible d'établir de manière fiable la fréquence ou un lien de causalité avec l'exposition au médicament.	

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### Neutropénie

La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (73,7 %) et une diminution de la numération des neutrophiles (basée sur les résultats de laboratoire) de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 58,6 % des patientes recevant Kisqali plus une des associations dans les études de phase III.

Parmi les patientes qui ont présenté une neutropénie de grade 2, 3 ou 4, le délai médian d'apparition de cet évènement était de 16 jours. Le délai médian de résolution d'un grade  $\geq 3$  (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 1,4% des patientes exposées au Kisqali dans les études de phase III. Les patientes devront être informées de la nécessité de signaler rapidement tout accès de fièvre.

Selon la sévérité de la neutropénie, sa prise en charge comprenait un suivi biologique, une interruption et/ou une modification de la dose. Les arrêts de traitement en raison d'une neutropénie étaient peu fréquents (0,8%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Toxicité hépatobiliaire

Dans les études cliniques de phase III, les évènements 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 (23,2 % versus 16,5 %, respectivement), avec davantage d'évènements indésirables de grade 3/4 rapportés chez les patientes traitées par Kisqali plus une des associations (11,4 % versus 5,4 %, respectivement). Des augmentations des transaminases ont été observées. Des augmentations de grade 3 ou 4 des ALAT (9,7 % versus 1,5 %) et des ASAT (6,7 % 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'évènements de toxicité hépatobiliaire ont été rapportés chez 10,4 % des patientes traitées avec Kisqali plus une des associations, essentiellement en raison d'une augmentation des ALAT (6,9 %) et/ou d'une augmentation des ASAT (6,1 %). 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 2,3 % et 0,4 % des patientes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans les études cliniques de phase III, 83,2 % (89/107) 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 85 jours pour les bras Kisqali plus une des associations. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade  $\leq 2$ ) était de 22 jours dans les bras Kisqali plus une des associations.



### Allongement du QT

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), l'allongement moyen observé du QTcF par rapport à la valeur initiale était approximativement 10 msec 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 plus tamoxifène. Dans le bras placebo, un allongement de l'intervalle QTcF >60 msec 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 msec par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1 %) des patientes ayant reçu Kisqali plus tamoxifène et chez 18/245 (7,3 %) des patientes ayant reçu Kisqali plus 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, 8,4 % des patientes dans les bras Kisqali plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et 3,2 % 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'électrocardiogramme et syncope). L'analyse des données d'ECG a montré que 14 patientes (1,3 %) avaient une valeur QTcF > 500 ms post-valeur initiale, et que 59 patientes (5,6 %) 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 2,3 % des patientes traitées avec Kisqali plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant en raison d'un QT prolongé à l'électrocardiogramme et d'une syncope.

L'analyse des résultats d'ECG a détecté 52 patientes (4,9 %) et 11 patientes (1,4 %) 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 les trois études pivotales, 341 patientes 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 le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **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 % (CI<sub>50</sub>) 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, entraînant un arrêt dans la phase G1 du cycle cellulaire, et réduisait la prolifération cellulaire dans des lignées cellulaires 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'antiœstrogènes (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. 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. 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 msec (IC à 90 % : 20,56 ; 23,44) et de 23,7 msec (IC à 90 % : 22,31 ; 25,08) respectivement à la C<sub>max</sub> moyenne géométrique à l'état d'équilibre comparé à 34,7 msec (IC à 90 % : 31,64 ; 37,78) en association avec le tamoxifène (voir rubrique 4.4).

## Efficacité et sécurité cliniques

### 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 plus de 65 ans, 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, 43,7 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant et 52,4 % 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. 20,7 % des patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 59,0 % 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.

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 plus létrozole par rapport aux patientes recevant le placebo plus 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 plus létrozole et le bras placebo plus létrozole.

Une mise à jour des données d'efficacité plus matures (date limite 2 janvier 2017) est présentée dans les Tableaux 8 et 9.

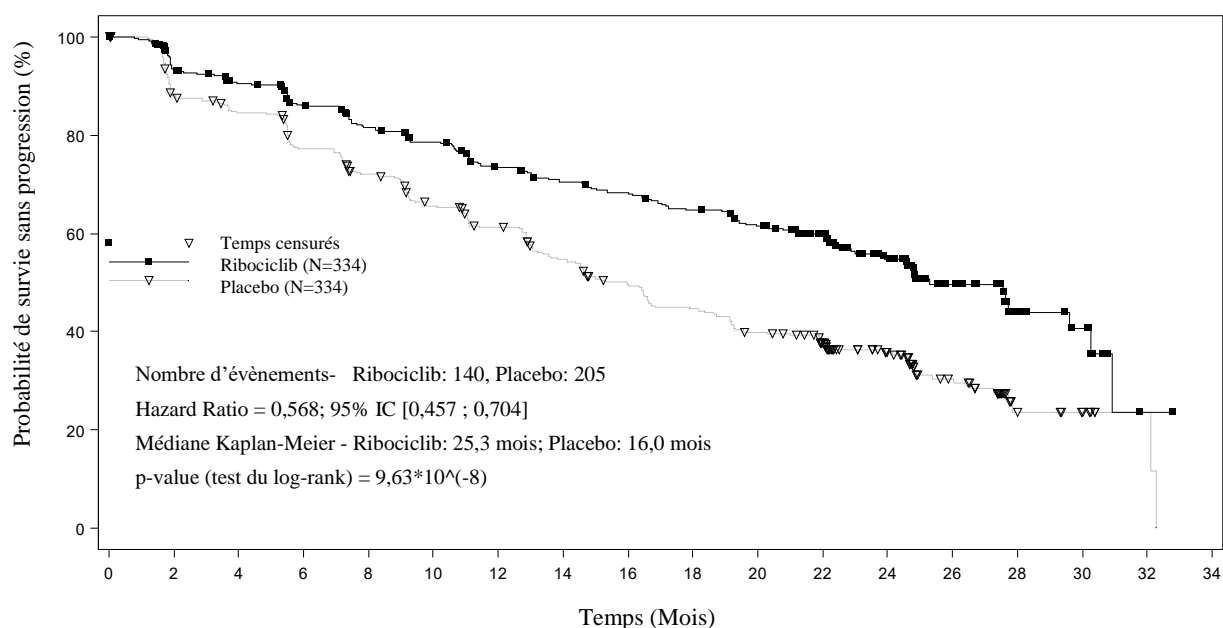
La SSP médiane a été de 25,3 mois (IC à 95 % : 23,0 ; 30,3) pour les patientes traitées par ribociclib plus létrozole et de 16,0 mois (IC à 95 % : 13,4 ; 18,2) chez les patientes recevant le placebo plus létrozole. Il est estimé que 54,7 % des patientes recevant le ribociclib plus létrozole étaient sans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

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur la survie globale (SG) entre le bras Kisqali plus létrozole et le bras placebo plus létrozole (HR 0,746 [IC à 95 % : 0,517 ; 1,078]). Les données de SG ne sont pas matures.

**Tableau 8 MONALEESA-2 - Résultats d'efficacité (SSP) basés sur l'évaluation radiologique de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)**

	<b>Analyse mise à jour (date limite 2 janvier 2017)</b>	
	<b>Kisqali plus létrozole N = 334</b>	<b>Placebo plus létrozole N = 334</b>
<b>Survie sans progression</b>		
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 <sup>a</sup>	9,63 × 10 <sup>-8</sup>	
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ;		
<sup>a</sup> la p-value est obtenue à partir du test log-rank stratifié unilatéral.		

**Figure 1 MONALEESA-2 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)**



	Nombre de patientes à risque																	
Temps	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Des séries d'analyses en sous-groupes pré-spécifiés sur la SSP ont été réalisées sur la base des facteurs pronostiques et des caractéristiques initiales afin d'étudier la cohérence interne de l'effet thérapeutique. Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Kisqali plus létrozole a été observée dans tous 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 plus 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 9.

**Tableau 9 Résultats d'efficacité (TRG, TBC) de l'étude MONALEESA-2 basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)**

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

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

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.

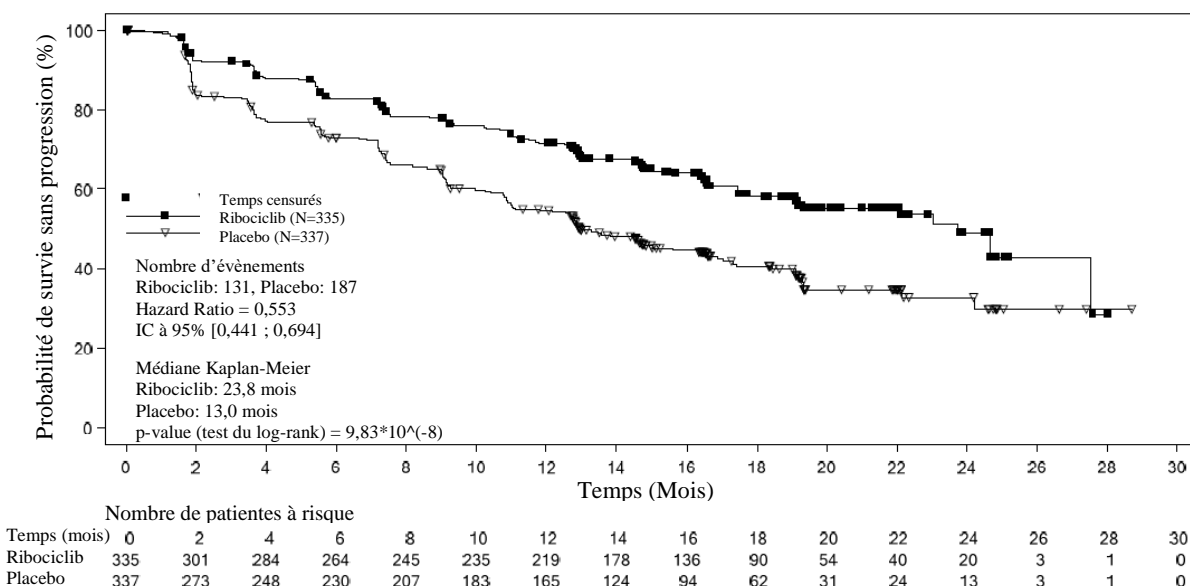
Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 44 ans (intervalle de 25 à 58) et 27,7 % des patientes avaient moins de 40 ans. La majorité des patientes incluses étaient caucasiennes (57,7 %), asiatiques (29,5 %) et noires (2,8 %) et quasiment toutes les patientes (99,0%) avaient un 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  $9,83 \times 10^{-8}$ ) 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 2.

**Figure 2 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP dans la population globale, basée sur l'évaluation par 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 matures, 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).

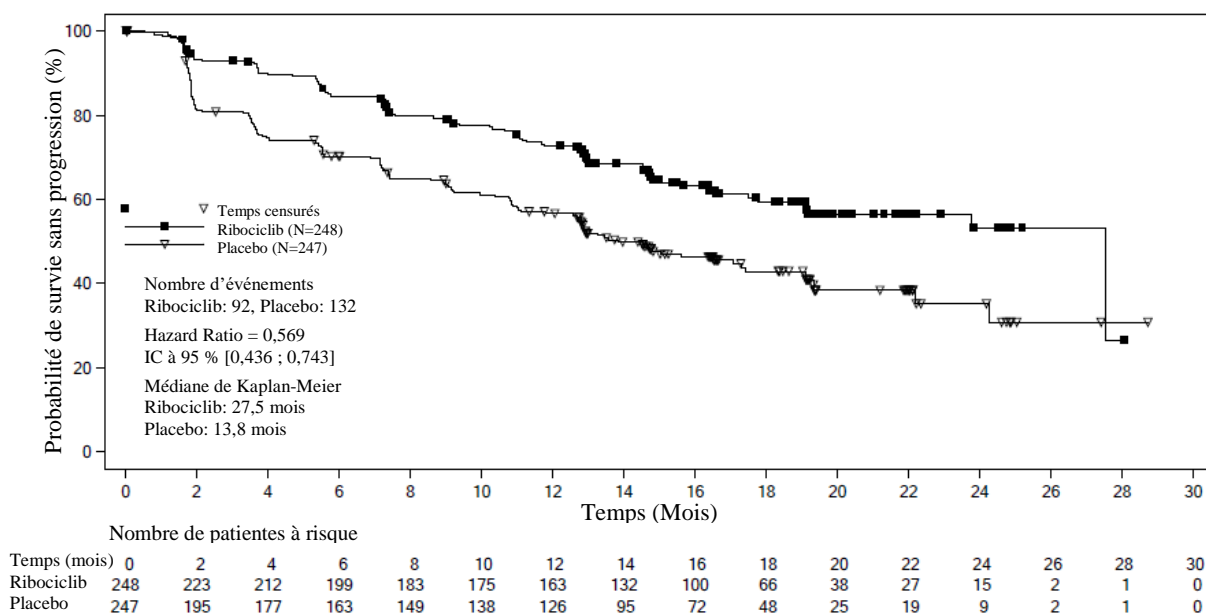
Dans l'analyse du sous-groupe pré-spécifié de 495 patientes ayant reçu Kisqali ou le placebo en association avec IANS plus goséréline, la SSP médiane était de 27,5 mois (IC à 95 % : 19,1 ; NE) dans le sous-groupe Kisqali plus IANS, et de 13,8 mois (IC à 95 % : 12,6 ; 17,4) dans le sous-groupe placebo plus IANS [HR : 0,569 ; IC à 95 % : 0,436 ; 0,743]. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 10 et la représentation de Kaplan-Meier de la SSP est fournie dans la Figure 3.

**Tableau 10 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
<b>Survie sans progression<sup>a</sup></b>		
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.  
<sup>a</sup> – SSP basée sur l'évaluation radiologique de l'investigateur

**Figure 3 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par 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 11.

**Tableau 11 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (TRO, TBC) basés sur l'évaluation par 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 %)
<b>Analyse complète</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
<b>Taux de réponse objective (TRO)<sup>a</sup></b>	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
<b>Taux de bénéfice clinique (TBC)<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
<b>Patientes avec une maladie mesurable</b>	<b>n=192</b>	<b>n=199</b>
<b>Taux de réponse objective<sup>a</sup></b>	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
<b>Taux de bénéfice clinique<sup>b</sup></b>	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
<sup>a</sup> TRO: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle		
<sup>b</sup> TBC: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie $\geq$ 24 semaines)		

Les résultats dans le sous-groupe Kisqali plus 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 12 et dans les figures 4 et 5.

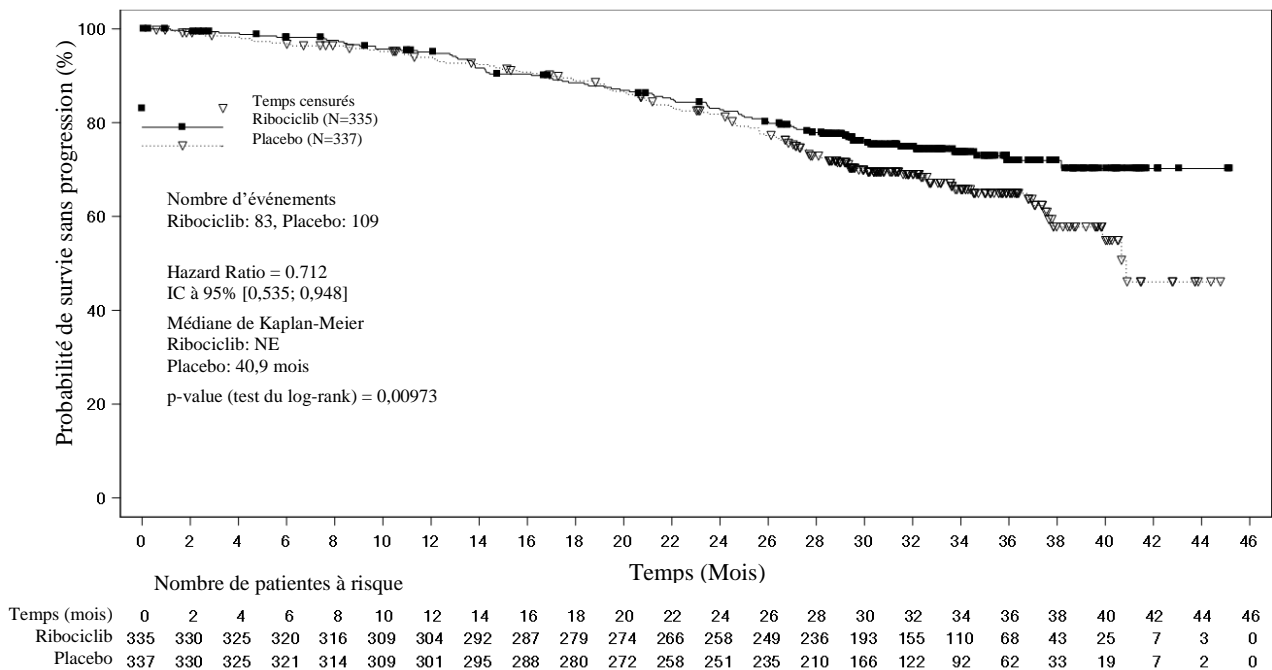
Lors de la deuxième analyse de la SG, l'étude a atteint son critère d'évaluation secondaire clé, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SG.

**Tableau 12 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (SG)**

	<b>Analyse actualisée (date limite 30 novembre 2018)</b>	
<b>Survie globale, ensemble de la population de l'étude</b>	<b>Ribociclib 600 mg N=335</b>	<b>Placebo N=337</b>
Nombre d'évènements – 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 <sup>a</sup>	0,00973	
<b>Survie globale, sous-groupe IANS</b>	<b>Ribociclib 600 mg n=248</b>	<b>Placebo n=247</b>
Nombre d'évènements – 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;		
<sup>a</sup> 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)		

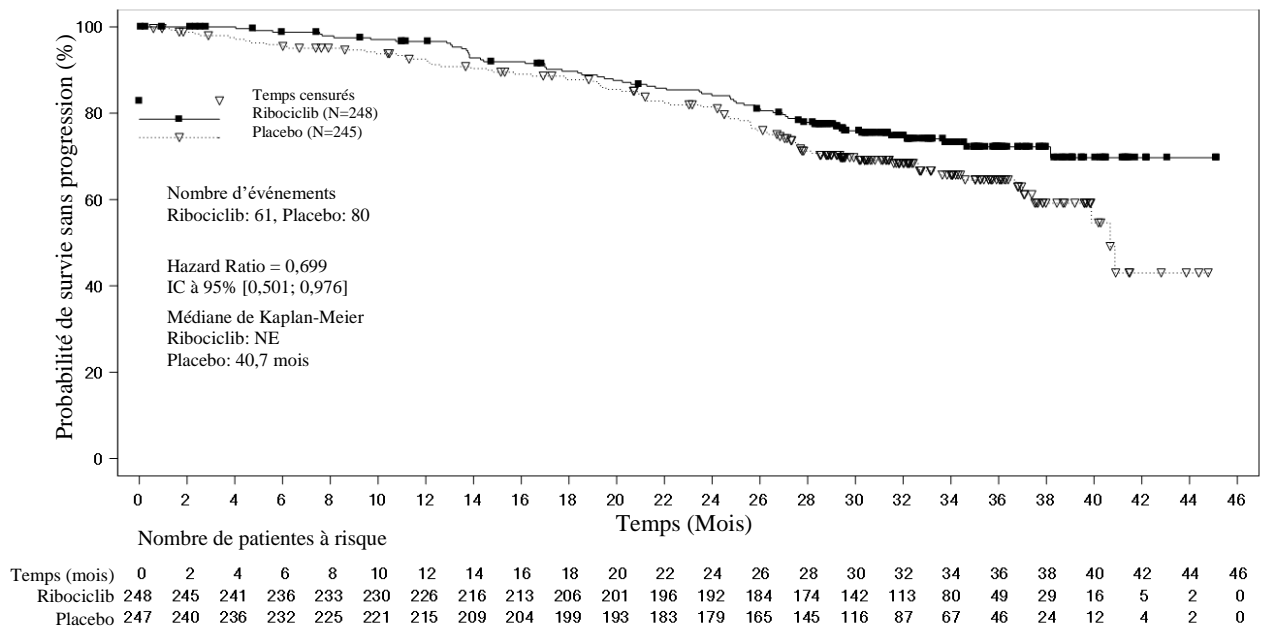


**Figure 4 MONALEESA-7 : Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG (date limite 30-Nov-2018)**



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 5 MONALEESA-7: Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG chez les patientes ayant reçu un IANS (date limite 30-Nov-18)**



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 (SSP2) 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 SSP2 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 SSP2 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 plus fulvestrant comparé aux patientes ayant reçu le placebo plus 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  $4,1 \times 10^{-7}$ ), avec une réduction estimée de 41% du risque relatif de progression ou de décès en faveur du bras Kisqali plus 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).

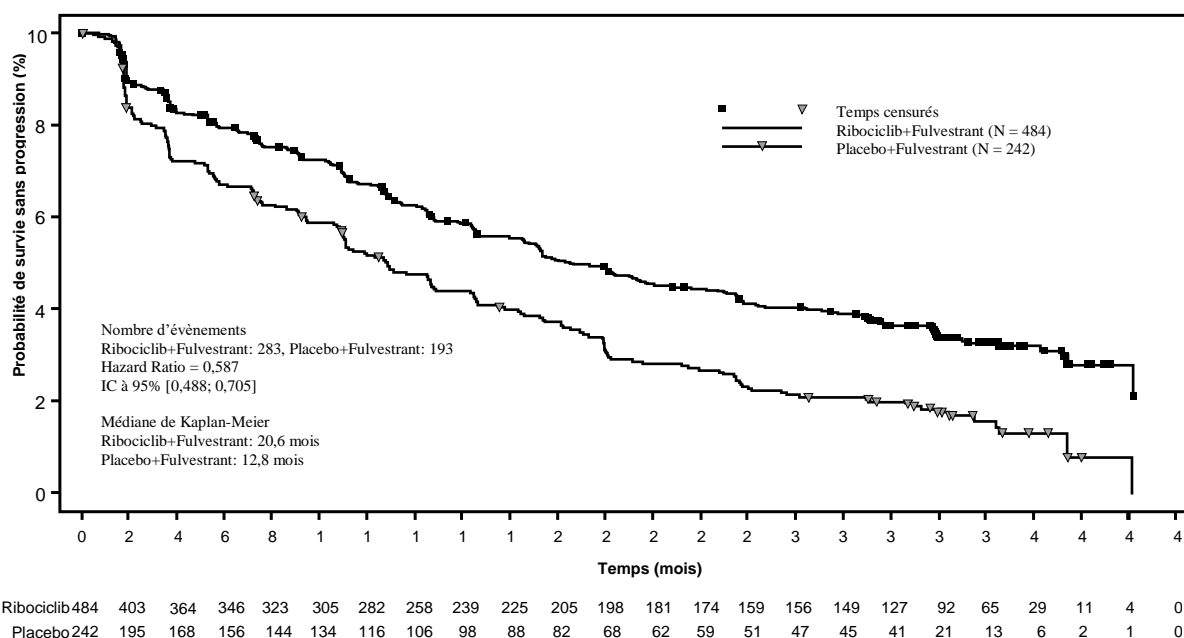
Une mise à jour descriptive de la SSP a été réalisée au moment de la seconde analyse intermédiaire de la SG, et les résultats actualisés de la SSP pour l'ensemble de la population et les sous-groupes basés sur un traitement antérieur par hormonothérapie sont résumés dans le tableau 13 et la représentation de Kaplan-Meier est présentée en figure 6.

**Tableau 13 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats de la SSP mis à jour basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 3 juin 2019)**

	<b>Kisqali plus fulvestrant N=484</b>	<b>Placebo plus fulvestrant N=242</b>
<b>Survie sans progression dans l'ensemble de la population de l'étude</b>		
Nombre d'évènements - 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)	
<b>Sous-groupe de 1<sup>ère</sup> ligne<sup>a</sup></b>	<b>Kisqali plus fulvestrant n=237</b>	<b>Placebo plus fulvestrant n=128</b>
Nombre d'évènements - 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)	
<b>Sous-groupe de 2<sup>nde</sup> ligne ou en rechute précoce<sup>b</sup></b>	<b>Kisqali plus fulvestrant n=237</b>	<b>Placebo plus fulvestrant n=109</b>
Nombre d'évènements - 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  
<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup> 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 6 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par l'investigateur (ensemble complet d'analyse) (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 14

**Tableau 14 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 %)
<b>Analyse complète</b>	<b>N=484</b>	<b>N=242</b>
<b>Taux de réponse objective (TRO)<sup>a</sup></b>	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
<b>Taux de bénéfice clinique (TBC)<sup>b</sup></b>	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
<b>Patientes avec une maladie mesurable</b>	<b>n=379</b>	<b>n=181</b>
<b>Taux de réponse objective<sup>a</sup></b>	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
<b>Taux de bénéfice clinique<sup>b</sup></b>	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
<sup>a</sup> TRO: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle		
<sup>b</sup> TBC: 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 plus 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 15 et la figure 7.

**Tableau 15 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats d'efficacité (SG) (date limite 3 juin 2019)**

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
<b>Ensemble de la population de l'étude</b>	N=484	N=242
Nombre d'évènements - 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%) <sup>a</sup>	0,724 (0,568; 0,924)	
p-value <sup>b</sup>	0,00455	
<b>Sous-groupe de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>n=237</b>	<b>n=128</b>
Nombre d'évènements - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC à 95%) <sup>c</sup>	0,700 (0,479; 1,021)	
<b>Sous-groupe de 2<sup>nde</sup> ligne ou en rechute précoce</b>	<b>n=237</b>	<b>n=109</b>
Nombre d'évènements- n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC à 95%) <sup>c</sup>	0,730 (0,530; 1,004)	

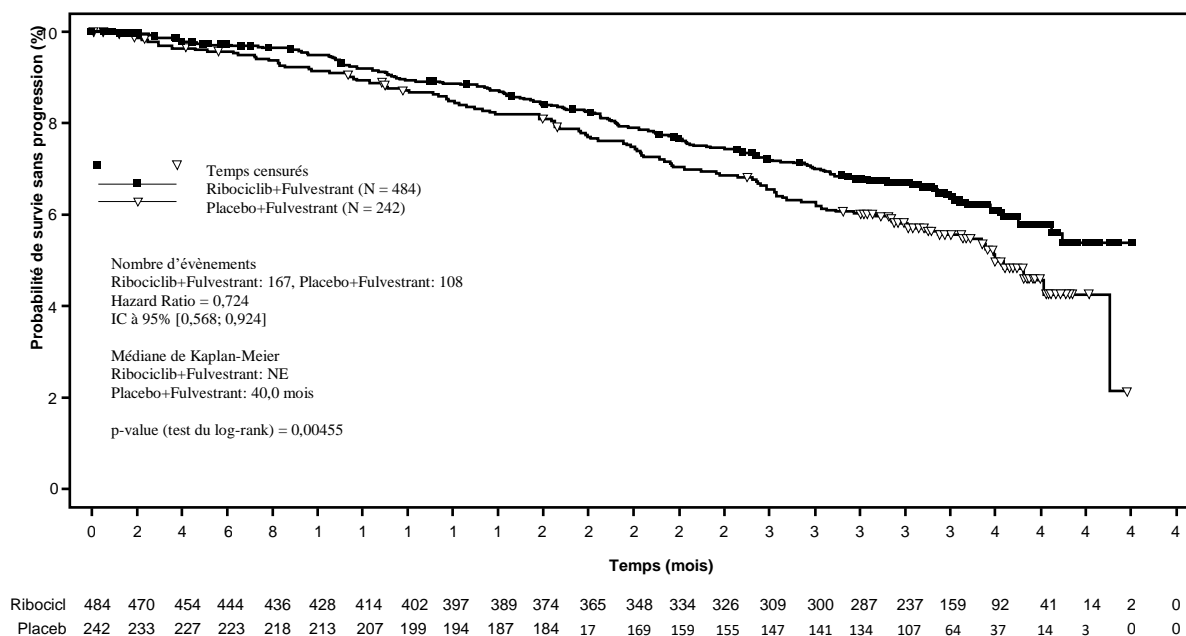
NE = Non estimable

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Le hazard ratio est obtenu à partir du modèle Cox PH non stratifié.

**Figure 7 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SG (ensemble complet d'analyse) (date limite 3 juin 2019)**



*Le test du log-rank et le modèle de Cox sont stratifiés en fonction de la présence de métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'une chimiothérapie antérieure pour un stade avancé de la maladie, et d'une hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology).*

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  $\geq 65$  ans et de  $\geq 75$  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

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 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 biodisponibilité absolue du ribociclib n'est pas connue.

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 [<sup>14</sup>C] 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 cystéines, 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 (CCI284, 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. 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 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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]  $\geq 90$  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' $AUC_{\text{inf}}$  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' $AUC_{\text{inf}}$  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 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 après l'administration orale de 600 mg de ribociclib en une seule dose ou en doses répétées, l' $AUC_{\text{inf}}$  et la  $C_{\max}$  de ribociclib chez les patientes avec une insuffisance rénale légère (n=57) ou modérée (n=14) étaient comparables à l' $AUC_{\text{inf}}$  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 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 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, étayant 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.

### 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 correspondant à l'exposition attendue chez les patientes recevant la dose recommandée de 600 mg. Il existe également un potentiel d'induction de survenue 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'aire sous la courbe).

### Reprotoxicité/fertilité

Le ribociclib présentait une fœtotoxicité et une tératogénicité 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, 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 embryo-fœtal ont été mis en évidence par les incidences accrues d'anomalies fœtales (malformations et variants externes, viscéraux 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 embryofœtale.

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 fourni de données probantes pour un potentiel génotoxique du ribociclib.

## Carcinogénèse

La carcinogénicité 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  $\geq 300$  mg/kg/jour ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs folliculaires des glandes thyroïdiennes des rats mâles à une dose  $\geq 50$  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  $\geq 5$  mg/kg/jour et  $\geq 50$  mg/kg/jour, respectivement.

Les effets sur l'utérus/col de l'utérus et sur les cellules interstitielles testiculaires (Leydig) peuvent être liées à une hypoprolactinémie prolongée secondaire à l'inhibition par CDK4 de la fonction des cellules lactotrophes dans l'hypophyse, altérant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Les mécanismes potentiels des observations thyroïdiennes chez les mâles comprennent l'induction d'une enzyme microsomale spécifique aux rongeurs dans le foie et/ou un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testico-thyroïde secondaire à une hypoprolactinémie persistante ciblée.

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.

## **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**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **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 :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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