MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}KISQALI^{MD}

ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

Comprimés, 200 mg, voie orale

Inhibiteur de protéine kinase, L01XE42

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de l'autorisation initiale :
2 mars 2018

Date de révision :

14 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 262779

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section 1 Indications	Février 2023
Section 4 Posologie et administration	Février 2023
Section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Novembre 2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 11

4.5 Dose omise 11

5 SURDOSAGE 11

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13

7.1 Populations particulières 19

7.1.1 Femmes enceintes 19

7.1.2 Femmes qui allaitent 19

7.1.3 Enfants 19

7.1.4 Personnes âgées 20

7.1.5 Insuffisance hépatique : 20
8 EFFETS INDÉSIRABLES 21
8.1 Aperçu des effets indésirables 21
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 23
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 29
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives 30
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 34
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 34
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 34
9.4 Interactions médicament-médicament 34
9.5 Interactions médicament-aliment 39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 39
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 39
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 39
10.1 Mode d'action 39
10.2 Pharmacodynamie 39
10.3 Pharmacocinétique 41
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 45
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 45
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 46
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 46
14 ETUDES CLINIQUES 47
14.1 Études cliniques par indication 47
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 78
15 MICROBIOLOGIE 79
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 79
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 85

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KISQALI[MD] (comprimés de ribociclib) est indiqué, en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement endocrinien de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), chez la femme en préménopause, en périménopause ou ménopausée, ou chez l'homme ;
- Chez la femme en préménopause ou en périménopause, ou chez l'homme, le traitement endocrinien doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).
- le fulvestrant pour le traitement endocrinien du cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2- chez la femme ménopausée, en première intention ou après la progression de la maladie suivant un traitement endocrinien.

1.1 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient. C'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé une indication pour usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :
Des 334 patientes qui ont reçu KISQALI en association avec le létrozole dans le cadre de l'étude déterminante de phase III A2301, 150 (45 %) avaient au moins 65 ans. Or aucune différence majeure n'a été observée sur le plan de l'innocuité de KISQALI entre les patientes de moins de 65 ans et celles de 65 ans et plus. Des 483 patientes qui ont reçu KISQALI et du fulvestrant lors de l'étude de phase III F2301, 226 (46,8 %) avaient au moins 65 ans et 65 (13,5 %), au moins 75 ans. Aucune différence majeure n'a été observée sur le plan de l'innocuité de KISQALI entre ces patientes et les patientes plus jeunes (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patientes qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient qui le compose. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Patientes atteintes d'un syndrome du QT long congénital non traité, dont l'intervalle QTcF initial est ≥ 450 ms ou qui sont exposées à un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Allongement de l'intervalle QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Hépatotoxicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Neutropénie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- KISQALI (comprimés de ribociclib) doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation des agents antinéoplasiques

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Chez la femme en préménopause ou en périménopause, ou chez l'homme, le traitement par KISQALI doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH), administré selon les pratiques cliniques en vigueur.

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance rénale grave (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP3A. Si l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, il faut adapter la dose de KISQALI (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par KISQALI doit être amorcé par un médecin expérimenté dans l'administration des antinéoplasiques.

Posologie recommandée

La posologie recommandée de KISQALI est de 600 mg (3 comprimés pelliculés dosés à 200 mg) pris par voie orale 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement (cycle de 28 jours). KISQALI peut être pris avec ou sans nourriture (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 9.5 Interactions médicament-aliment).

Si KISQALI est administré avec un inhibiteur de l'aromatase, consulter la monographie du produit en question pour connaître les conditions détaillées relatives à son usage.

La patiente doit prendre KISQALI et l'inhibiteur de l'aromatase à peu près à la même heure tous les jours, de préférence le matin.

En association avec KISQALI, la posologie recommandée du fulvestrant est de 500 mg par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis 1 fois par mois. Consulter la monographie du fulvestrant pour connaître les conditions détaillées relatives à son usage.

Modification de la dose en raison d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables graves ou intolérables peut exiger une réduction de la dose, l'arrêt temporaire du traitement ou son abandon définitif. S'il faut réduire la dose, on le fera en suivant les recommandations exposées au Tableau 1.

Tableau 1 Modification de la dose en cas d'effet indésirable

	KISQALI	
	Posologie	**Nombre de comprimés**
Dose de départ	600 mg/jour	3 comprimés à 200 mg
Premier palier de réduction	400 mg/jour	2 comprimés à 200 mg
Deuxième palier de réduction	200 mg/jour*	1 comprimé à 200 mg

** S'il faut ramener la dose quotidienne à moins de 200 mg, l'arrêt définitif du traitement s'impose.*

Les Tableaux 2 à 6 résument les recommandations concernant la modification du traitement en présence de certains effets indésirables. Le médecin traitant doit s'appuyer sur son jugement clinique et évaluer le rapport risque/bienfait pour dresser le plan de traitement de chaque patiente (voir **7** MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Tableau 2. Modification de la dose et prise en charge en cas de neutropénie

Neutropénie	**Grade 1 ou 2** (NAN[1] de 1000/mm^3 à < LIN[2])	**Grade 3** (NAN[1] < 1000/mm^3)	**Neutropénie fébrile* de grade 3**	**Grade 4** (NAN[1] < 500/mm^3)
	Pas de modification nécessaire.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé. Reprendre le traitement à la même dose. Si la neutropénie retourne au grade 3, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'elle s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé. Reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé. Reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
	Réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI. Après la mise en route du traitement, réaliser un hémogramme toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.			

** Neutropénie de grade 3 accompagnée d'une poussée isolée de fièvre de > 38,3 °C ou de > 38 °C persistant plus d'une heure.*
Grades conformes à la version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).
[1] Nombre absolu de neutrophiles
[2] Limite inférieure de la normale

Tableau 3. Modification de la dose et prise en charge en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire

<table>
<tr><td rowspan="2">Hausse du taux initial* d'ASAT et/ou d'ALAT, sans hausse de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN</td><td>Grade 1
(> LSN à 3 x LSN)</td><td>Grade 2
(> 3 à 5 x LSN)</td><td>Grade 3
(> 5 à 20 x LSN)</td><td>Grade 4
(> 20 x LSN)</td></tr>
<tr><td>Pas de modification nécessaire.</td><td>Si état initial < grade 2 :
Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à la même dose. Si l'EI retourne au grade 2, suspendre le traitement jusqu'à son atténuation, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.

Si état initial de grade 2 :
Ne pas interrompre le traitement.</td><td>Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Si l'EI retourne au grade 3, abandonner le traitement.</td><td>Abandonner le traitement.</td></tr>
<tr><td>Hausse du taux d'ASAT et/ou d'ALAT et hausse de la bilirubinémie totale (en l'absence de cholestase)</td><td colspan="4">Si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que la bilirubinémie totale est supérieure à plus de 2 fois la LSN, abandonner le traitement, peu importe le grade initial.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.
Après la mise en route du traitement, évaluer la fonction hépatique toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et périodiquement lorsque l'état clinique le justifie.
En présence d'anomalie de grade 2 ou plus élevé des paramètres hépatiques, une surveillance plus rapprochée, par exemple deux fois par semaine, est recommandée.</td></tr>
<tr><td colspan="5">* Initial = mesuré avant la mise en route du traitement
Grades conformes à la version 4.03 des CTCAE.</td></tr>
</table>

Tableau 4. Modification de la dose et prise en charge en cas d'allongement de l'intervalle QT

QTcF > 480 ms objectivé par ECG	1. Suspendre l'administration de KISQALI. 2. Si l'allongement de l'intervalle QTcF se résorbe à < 481 ms, reprendre KISQALI au prochain palier de dose inférieur. 3. Si l'intervalle QTcF redevient égal ou supérieur à 481 ms, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
QTcF > 500 ms objectivé par ECG	Si l'intervalle QTcF est supérieur à 500 ms, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, syncope inexpliquée ou signes/symptômes d'arythmie grave	Abandonner définitivement le traitement par KISQALI.
Évaluer la fonction cardiaque par ECG avant d'entreprendre l'administration de KISQALI. Répéter l'ECG le 14e jour du premier cycle, au début du 2e cycle et à intervalles réguliers par la suite durant le traitement, alors que l'état d'équilibre est atteint (p. ex., autour du 14e jour du cycle), et lorsque l'état clinique le justifie. Si l'intervalle QTc s'allonge à un moment ou à un autre pendant le traitement, il est recommandé de réaliser des ECG plus fréquemment aux fins de surveillance. Il faut doser les électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant d'entreprendre le traitement, à intervalles réguliers durant les cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. Les anomalies doivent être corrigées avant l'amorce ou la reprise du traitement.	

Tableau 5. Modification de la dose en cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite et prise en charge de ces dernières

Pneumopathie interstitielle/pneumonite	**Grade 1** (asymptomatique)	**Grade 2** (symptomatique)	**Grade 3 ou 4** (grave)
	Aucune modification nécessaire. Prodiguer les soins médicaux et les mesures de suivi appropriés à l'état clinique.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade 1 ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier*.	Abandonner le traitement

Grades conformes à la version 4.03 des CTCAE.

** Avant de reprendre le traitement par Kisqali, il faut soupeser les bienfaits escomptés et les risques pour chaque patiente.*

Tableau 6 Modification de la dose et autres mesures à prendre face à d'autres manifestations de toxicité*

Autres manifestations de toxicité	Grade 1 ou 2	Grade 3	Grade 4
	Aucune modification nécessaire. Prodiguer les soins médicaux et les mesures de suivi appropriés à l'état clinique.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade 1 ou moins élevé, puis reprendre le traitement à la même dose. Si l'EI retourne au grade 3, suspendre le traitement jusqu'à son atténuation, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.	Abandonner le traitement.
**À l'exclusion de la neutropénie, des manifestations hépatobiliaires, de l'allongement de l'intervalle QT, de la pneumopathie interstitielle et de la pneumonite.* *Grades conformes à la version 4.03 des CTCAE.*			

Veuillez consulter la monographie de l'agent administré avec KISQALI (fulvestrant, inhibiteur de l'aromatase ou agoniste de la LH-RH) pour savoir comment modifier la dose en cas de manifestations de toxicité, et pour obtenir d'autres renseignements pertinents sur son innocuité.

Modification de la dose de KISQALI en cas d'emploi avec des inhibiteurs puissants des CYP3A

Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP3A. Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments qui inhibent peu les isoenzymes CYP3A. Si l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, on doit ramener la dose de KISQALI à 200 mg 1 fois par jour. Si l'inhibiteur des CYP3A est abandonné, on peut recommencer à administrer KISQALI (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur) à la dose prescrite avant l'emploi de cet inhibiteur *(*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique :

D'après les résultats d'une étude menée chez des sujets sains et des sujets exempts de cancer, mais atteints d'insuffisance hépatique, aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh); la dose de départ recommandée s'établit à 400 mg (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Cependant, l'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été étudiées au cours de l'étude de phase III chez des femmes atteintes de cancer du sein et d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Chez celles-ci, il convient d'entreprendre le traitement par KISQALI uniquement lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques.

Veuillez consulter la monographie de l'agent administré avec KISQALI (fulvestrant, inhibiteur de l'aromatase ou agoniste de la LH-RH) pour savoir comment modifier la dose en cas d'insuffisance hépatique.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale :

L'utilisation de KISQALI n'a pas été évaluée chez des patientes atteintes de cancer du sein et d'une insuffisance rénale grave. Selon l'analyse pharmacocinétique de population et les données recueillies chez les patientes atteintes de cancer ayant participé aux essais cliniques, aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée.

D'après une étude sur l'insuffisance rénale menée auprès de sujets non cancéreux atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale était normale, la dose de départ recommandée pour les patientes aux prises avec une insuffisance rénale grave s'établit à 200 mg. Il faut faire preuve de prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave et les surveiller étroitement afin de déceler le moindre signe d'effet toxique (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez ces patientes, il convient d'entreprendre le traitement par KISQALI uniquement lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques.

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient. C'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé une indication pour usage pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire chez les patientes de plus de 65 ans.

4.4 Administration

KISQALI et les inhibiteurs de l'aromatase ou le fulvestrant doivent être pris environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Les comprimés KISQALI doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être croqués, écrasés ni coupés avant d'être avalés). Il faut éviter d'ingérer un comprimé cassé, fissuré ou non intact.

4.5 Dose omise

Si la patiente vomit après avoir pris une dose ou oublie de prendre une dose à l'heure prévue, elle ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser la dose vomie ou oubliée ce jour-là. Elle doit prendre la dose suivante au moment prévu normalement.

5 SURDOSAGE

Peu de cas de surdosage de KISQALI ont été signalés chez l'humain. On doit surveiller de près les patientes afin de repérer les réactions indésirables au médicament. Dans tout cas de surdosage, il convient d'offrir les soins de soutien généraux, comme la réalisation d'une ECG, et de soulager les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de ribociclib dosé à 200 mg (sous forme de succinate de ribociclib) *Teneur :* Chaque comprimé renferme 200 mg de ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib) *Ingrédient médicinal :* succinate de ribociclib	Ingrédients non médicinaux sans importance sur le plan clinique : Excipients *Corps du comprimé :* Cellulose microcristalline, crospovidone (type A), dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose de basse substitution et stéarate de magnésium. *Pellicule :* alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane (E171), gomme de xanthane, lécithine (soya) (E322), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172) et talc.

COMPOSITION :

Le comprimé KISQALI (comprimés de ribociclib) est violet grisâtre pâle, non rainuré, rond, courbé et à bords biseautés, portant en creux l'inscription « RIC » d'un côté et « NVR » de l'autre.

EMBALLAGE :

KISQALI (comprimés de ribociclib) est offert en plaquettes alvéolées de doses unitaires en boîtes de 21, de 42 ou de 63 comprimés.

COMPRIMÉS KISQALI	
Format de l'emballage	Emballage
Boîte de 63 comprimés	3 plaquettes alvéolées de 21 comprimés (3 comprimés égalent 600 mg) par boîte
Boîte de 42 comprimés	3 plaquettes alvéolées de 14 comprimés (2 comprimés égalent 400 mg) par boîte
Boîte de 21 comprimés	1 plaquette alvéolée de 21 comprimés (1 comprimé égale 200 mg) par boîte

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3

Cancérogenèse et mutagenèse

Lors d'une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérogène de KISQALI menée chez des rats, on a observé une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'utérus ou du col utérin chez les femelles et de celle des tumeurs folliculaires de la thyroïde chez les mâles.

Ces effets pourraient être liés à une hypoprolactinémie prolongée secondaire à l'inhibition de la CDK4 de la fonction des cellules lactotropes dans l'hypophyse, modifiant ainsi l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Compte tenu des différences marquées entre les rongeurs et les humains au chapitre de la synthèse et du rôle de la prolactine, ce mode d'action ne devrait pas avoir de conséquences chez l'humain (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

KISQALI a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration, l'allongement moyen par rapport au départ s'établissant à environ 19,6 ms (IC à 90 % : 18,0, 21,2) durant le traitement à l'état d'équilibre, 2 heures après l'administration de la dose au 15e jour de l'étude clinique de phase III A2301 (voir 10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Un cas de mort subite (0,3 %) est survenu durant le traitement par KISQALI en association avec le létrozole au cours de l'étude clinique de phase III A2301, chez une patiente présentant un allongement de l'intervalle QT de grade 2 et une hypokaliémie de grade 3. Aucun cas de mort subite n'est survenu lors des études E2301 et F2301. Durant les études cliniques de phase III, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatiques ayant reçu KISQALI en association avec un autre agent, l'intervalle QTcF s'était allongé au point de dépasser 500 ms chez 15 patientes (1,4 %), et il s'était allongé de plus de 60 ms chez 61 autres (5,8 %) depuis le début de l'étude.

Des ECG à l'état d'équilibre ont été réalisées le 15e jour du 1er cycle lors des trois études cliniques de phase III, ainsi que le 15e jour du 3e cycle de l'étude E2301 et le 15e jour du 2e cycle de l'étude F2301.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. La torsade de pointes est une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort subite d'origine cardiaque.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : le sexe féminin, l'âge ≥ 65 ans, l'allongement de l'intervalle QTc initial, la présence de variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou des protéines régulatrices, en particulier celles associées au syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux de mort

cardiaque subite avant l'âge de 50 ans, la présence d'une cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie ou trouble de la conduction), des antécédents d'arythmies, des déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète et la neuropathie autonome.

Le traitement par KISQALI est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'un syndrome du QT long congénital, celles qui présentent un allongement de l'intervalle QTc au départ et les patientes exposées à un risque d'allongement de l'intervalle QTc (p. ex., les patientes atteintes d'une cardiopathie non maîtrisée ou grave, y compris l'infarctus du myocarde récent, l'insuffisance cardiaque congestive, l'angine instable ou la bradyarythmie). Il faut éviter d'administrer KISQALI aux patientes qui présentent une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie non corrigée. Il importe de corriger l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie avant l'amorce ou la poursuite du traitement par KISQALI.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre KISQALI à des patientes chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes lorsqu'elles sont traitées par un médicament qui allonge l'intervalle QTc.

Il convient d'effectuer une électrocardiographie (ECG) avant d'entreprendre le traitement par KISQALI et de la répéter environ 14 jours après le début du premier cycle de traitement, au début du deuxième cycle, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint (autour du 14e jour du cycle) et aussi souvent que l'état clinique le justifie. On s'attend à ce que l'allongement de l'intervalle QTc soit maximal du 8e au 21e jour du cycle de 28 jours. Le dosage des électrolytes sériques est de mise avant l'amorce du traitement par KISQALI, à intervalles réguliers durant les cycles suivants et chaque fois que l'état clinique le justifie.

Une surveillance plus fréquente des paramètres électrocardiographiques et des taux sériques d'électrolytes peut être requise selon les facteurs de risque que présentent les patientes et en présence d'un allongement de l'intervalle QTc ou d'un déséquilibre électrolytique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut éviter d'employer KISQALI avec des produits médicinaux reconnus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants de la CYP3A, sous peine de causer un allongement de l'intervalle QTcF encore plus marqué (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi de KISQALI en association avec des agents réputés causer de la bradycardie (p. ex., bêtabloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine).

Selon l'importance de l'allongement de l'intervalle QT observé durant le traitement, il peut être nécessaire de réduire la dose administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 4 Modification de la dose et prise en charge en cas d'allongement de l'intervalle QT (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent conseiller leurs patientes à propos de la nature et des conséquences des altérations électrocardiographiques, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des

facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et leur transmettre toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller à la patiente d'informer immédiatement son médecin si elle ressent un nouveau malaise ou une nouvelle douleur à la poitrine, un changement de fréquence cardiaque, des palpitations, des étourdissements ou une sensation de tête légère, si elle s'évanouit ou si elle commence à prendre de nouveaux médicaments ou modifie un traitement médicamenteux en cours.

Allongement plus prononcé de l'intervalle QTc avec l'emploi concomitant de tamoxifène

L'emploi de KISQALI et du tamoxifène n'est pas indiqué; il est donc déconseillé d'avoir recours à une association de ces deux agents (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), l'allongement moyen de l'intervalle QTcF observé entre le début de l'étude et l'atteinte de l'état d'équilibre au 15e jour du 3e cycle (soit le 71e jour) était de 14 à 18 ms environ dans le sous-groupe tamoxifène à 20 mg/jour et placebo et de 2 ou 3 ms dans le sous-groupe inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et placebo. On peut donc supposer que le tamoxifène a contribué à l'allongement de l'intervalle QTcF observé dans le groupe ribociclib-tamoxifène (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Dans le groupe placebo, on a noté une hausse > 60 ms par rapport au départ chez 6/90 (6,7 %) des patientes traitées par le tamoxifène à 20 mg/jour; aucune hausse (0/245 patientes) n'a été constatée dans le groupe recevant l'IANS**.** Enfin, une hausse > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport au départ a été relevée chez 14 des 87 patientes (16,1 %) du groupe ribociclib-tamoxifène et chez 18 des 245 patientes (7,3 %) du groupe ribociclib-IANS.

L'exposition au tamoxifène (C_{max} et $ASC_{0-24\,h}$) a à peu près doublé consécutivement à l'administration de ribociclib et de cet agent (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De la fatigue et une syncope ont été signalées lors de l'emploi de KISQALI. Les patientes qui prennent KISQALI doivent donc user de prudence en conduisant ou en faisant fonctionner des machines.

Hématologique

Neutropénie

Lors des essais cliniques de phase III, la neutropénie a été l'effet indésirable rapporté le plus souvent (75,4 %), et une baisse de grade 3 ou 4 du nombre de granulocytes neutrophiles selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (objectivée en laboratoire) a été rapportée chez 62,0 % des patientes qui recevaient KISQALI avec un autre agent.

Dans les cas de neutropénie de grade 2, 3 ou 4 survenus lors des études cliniques de phase III, la période médiane avant la survenue de cet effet indésirable a été de 17 jours. Dans le groupe recevant KISQALI avec un autre agent, il s'est écoulé une période médiane de 12 jours avant que les cas de neutropénie de grade 3 ou plus élevé se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé). La gravité de la neutropénie est liée à la concentration du produit. On a rapporté des cas de neutropénie fébrile chez 1,7 % des patientes exposées à KISQALI durant les études cliniques de phase III. Il faut conseiller à la patiente de rapporter sans délai tout état fiévreux (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.

Suivant la gravité des cas de neutropénie, il peut être nécessaire de réduire la dose de KISQALI administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 2 Modification de la dose et prise en charge en cas de neutropénie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres paramètres hématologiques

Une diminution du nombre de lymphocytes, de leucocytes et de plaquettes ainsi que de l'hémoglobinémie a été observée chez les patientes traitées par KISQALI. Une leucopénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 15,5 % des patientes du groupe KISQALI au cours des études de phase III (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Au cours des études cliniques sur KISQALI, l'anémie et la leucopénie ont habituellement répondu à une réduction de la dose de KISQALI et/ou à une suspension temporaire du traitement. Il faut effectuer un hémogramme avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants et chaque fois que l'état clinique le justifie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Toxicité hépatobiliaire

Lors des études cliniques de phase III, des manifestations de toxicité hépatobiliaire ont été observées chez une plus forte proportion de patientes traitées par KISQALI et un autre agent que chez celles ayant reçu le placebo et un autre agent (27.3 % vs 19,6 %), les premières ayant présenté plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que les secondes (13,2 % vs 6,1 %, respectivement). Une toxicité hépatobiliaire a motivé la suspension du traitement et/ou un ajustement de la dose chez 12,3 % des patientes traitées par KISQALI, surtout en raison d'une hausse des taux d'ALAT (7,9 %) ou d'ASAT (7,3 %). Les taux d'abandon du traitement par KISQALI pour cause de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques ou d'une hépatotoxicité s'élevaient respectivement à 2,4 % et à 0,3 %

Les cas de deux des six patientes traitées par KISQALI et le fulvestrant qui répondaient aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été confirmés. Après avoir cessé de prendre KISQALI, elles se sont toutes les deux rétablies.

Au cours des études cliniques de phase III, des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées respectivement chez 11,2 et 7,8 % des sujets recevant KISQALI avec un autre agent et chez 1,7 et 2,1 % des sujets recevant un placebo avec un autre agent. Des hausses de grade 4 des taux d'ALAT et d'ASAT ont été observées respectivement chez 2,0 et 1,1 % des sujets recevant KISQALI et chez 0,2 et 0,1 % des sujets recevant un placebo.

Des hausses concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et une augmentation de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN ont été observées chez 6 (0,6 %) patientes ayant des taux de phosphatases alcalines normaux et exemptes de cholestase (ce qui est compatible avec la définition d'une lésion hépatique

d'origine médicamenteuse) (dont 4 patientes de l'étude A2301 chez qui ces taux se sont normalisés en l'espace de 154 jours, et 2 patientes de l'étude F2301 chez qui ils se sont normalisés en 121 et en 532 jours, respectivement, après l'arrêt de KISQALI). De telles hausses n'ont pas été signalées dans l'étude E2301.

Pendant les études cliniques de phase III, 70.9 % (90/127) des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la majorité des cas, ces hausses ne s'accompagnaient pas d'une augmentation concomitante du taux de bilirubine. Dans les cas de hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT, la période médiane avant la survenue de cet effet indésirable a été de 92 jours dans le groupe recevant KISQALI avec un autre agent. Dans ce même groupe, il s'est écoulé une période médiane de 21 jours avant que ces hausses de grade 3 ou 4 se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé).

Il faut évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. En présence d'une anomalie de grade 2 ou plus des paramètres de la fonction hépatique, une surveillance plus fréquente est requise (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Suivant l'importance de la hausse des taux des transaminases, il peut être nécessaire de réduire la dose de KISQALI administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 3 intitulé Modification de la dose en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune recommandation n'a encore été formulée à l'égard des patientes ayant d'emblée des taux d'ASAT ou d'ALAT qui réalisent une hausse de grade 3 ou plus élevé.

Surveillance et tests de laboratoire

- ***Hémogramme :*** Il faut réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI. puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.
- ***Évaluation de la fonction hépatique :*** Il faut évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie (par exemple, la réalisation d'un dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique 2 fois par semaine peut être requise en cas d'augmentation des taux d'enzymes hépatique ou de la bilirubinémie nécessitant une suspension du traitement).
- ***Électrocardiographie (ECG) :*** Il convient d'effectuer une ECG avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, autour du 14e jour du premier cycle de traitement, au début du deuxième cycle, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint (autour du 14e jour du cycle) et aussi souvent que l'état clinique le justifie. KISQALI ne doit être administré que si l'intervalle QTcF est inférieur à 450 ms. Durant le traitement à l'état d'équilibre, on s'attend que l'allongement de l'intervalle QTc soit maximal du 8e au 21e jour du cycle de 28 jours. Une surveillance plus fréquente des paramètres électrocardiographiques est recommandée chaque fois que l'état clinique le justifie, par exemple en présence d'un allongement de l'intervalle QTc en cours de traitement ou si la patiente présente des facteurs de risque sous-jacents de torsades de pointes ou encore si elle reçoit un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc. Une ECG doit être de nouveau effectuée en présence de tout symptôme pouvant être associé à un allongement de

l'intervalle QT (p. ex., palpitations ou syncope) ou en cas de déséquilibre électrolytique.

- ***Électrolytes :*** Il faut doser les électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant d'entreprendre le traitement, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint au cours des cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. Toute anomalie de l'équilibre électrolytique doit être corrigée avant l'amorce ou la poursuite du traitement par KISQALI.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

D'après des études menées chez l'animal et compte tenu du mode d'action du ribociclib, KISQALI pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace tant qu'elles reçoivent KISQALI et pendant au moins 21 jours après la prise de la dernière dose (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de KISQALI sur la fertilité, selon les études chez l'animal.

- **Fertilité chez l'homme**

  KISQALI pourrait nuire à la fertilité des sujets mâles aptes à se reproduire (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Respiratoire

Pneumopathie interstitielle et pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite graves, pouvant mettre la vie en danger ou causer la mort peuvent survenir chez les patientes traitées par KISQALI et d'autres inhibiteurs de la CDK6. Au cours des études cliniques (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] et MONALEESA-3 [F2301]), la fréquence de la pneumopathie interstitielle ou de la pneumonite chez les patientes traitées par KISQALI s'est établie à 1,6 % (tous grades confondus), à 0,3 % (grade 3 ou 4) et à 0,1 % (cas ayant connu une issue fatale). Des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite ont également été observés lors de l'emploi de KISQALI après la commercialisation du produit (voir 8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

D'après la gravité de la pneumopathie interstitielle ou de la pneumonite, il faudra peut-être interrompre le traitement par KISQALI, en diminuer la dose ou l'abandonner complètement en suivant les directives données au Tableau 5 (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient de surveiller les patientes afin de déceler le moindre symptôme respiratoire évoquant une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite. Il n'est pas nécessaire de réduire la dose chez les patientes aux prises avec une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite de grade 1. Un traitement médical et une surveillance adaptés au tableau clinique doivent être mis en place. Dans les cas de grade 2, il faut interrompre le traitement par KISQALI jusqu'à ce que la pneumopathie interstitielle ou la pneumonite régresse au grade 1 ou moins; cela fait, le traitement pourra être repris à la dose immédiatement inférieure. Pour ce qui est des cas de grade 3 ou 4, il faut mettre fin au traitement par KISQALI définitivement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau

Réactions cutanées graves

Des cas de nécrolyse épidermique toxique ont été signalés lors du traitement par KISQALI. En présence

de signes ou de symptômes évoquant une réaction cutanée grave (p. ex., éruption cutanée diffuse progressive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses), l'administration de KISQALI doit être cessée immédiatement et de façon définitive.

Manifestations thromboemboliques

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des manifestations thromboemboliques sont survenues chez 37 patientes (3,5 %) du groupe traité par KISQALI en association avec un autre agent, par rapport à 19 patientes (2,3 %) du groupe recevant le placebo avec un autre agent. Une embolie pulmonaire a été signalée chez 14 patientes (1,3 %) du groupe KISQALI allié à un autre agent et 10 patientes (1,2 %) du groupe placebo avec un autre agent.

Les patientes exposées à un risque de manifestations thromboemboliques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par KISQALI.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude bien conçue sur l'utilisation de KISQALI chez des femmes enceintes. Chez la rate et la lapine, le ribociclib a eu des effets fœtotoxiques et tératogènes à des doses qui n'ont pas entraîné d'effets toxiques chez la mère (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il se peut que KISQALI soit nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte.

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement par KISQALI. Si on prescrit KISQALI à une femme enceinte, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit KISQALI, on doit l'informer du risque pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le ribociclib et ses métabolites passent volontiers dans le lait des rates. On ignore si le ribociclib est excrété dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du ribociclib sur la lactation ou sur les nourrissons allaités.

Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et KISQALI, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. Il est recommandé aux femmes qui reçoivent KISQALI de ne pas allaiter pendant au moins 21 jours après la prise de la dernière dose (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient. C'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé une indication pour usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 334 patientes qui ont reçu KISQALI et du létrozole dans le cadre de l'étude de phase III A2301, 150 (45 %) avaient au moins 65 ans. Des 483 patientes qui ont reçu KISQALI et du fulvestrant lors de l'étude de phase III F2301, 226 (47 %) avaient au moins 65 ans et 65 (13,5 %), au moins 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence majeure n'a été observée sur le plan de l'innocuité de KISQALI entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7.1.5 Insuffisance hépatique :

D'après une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh), l'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'a eu aucun effet sur l'exposition au ribociclib; aucune réduction de la dose initiale n'est requise chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère au départ.

Au cours de l'étude de phase III, l'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou grave [définies comme les patientes atteintes d'un cancer du sein dont les taux d'ALAT ou d'ASAT sont ≥ 5 fois la LSN ou la bilirubinémie totale est ≥ LSN (à l'exception du syndrome de Gilbert documenté), car ces patientes ont été exclues de l'étude conformément aux critères d'admissibilité figurant au protocole]. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou grave, la décision de traiter ou non doit être fondée sur une évaluation individuelle des risques et des bienfaits. Si le traitement est nécessaire, la dose de départ doit être réduite à 400 mg, et la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7.1.6 Insuffisance rénale :

L'utilisation de KISQALI n'a pas été évaluée chez des patientes atteintes de cancer du sein et d'une insuffisance rénale grave.

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle et les données recueillies chez les patientes atteintes de cancer ayant participé aux essais cliniques, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée, mais celles-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

D'après une étude sur l'insuffisance rénale menée auprès de sujets non cancéreux atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale était normale, la dose de départ recommandée pour les patientes aux prises avec une insuffisance rénale grave s'établit à 200 mg.

Il faut faire preuve de prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave et les surveiller étroitement afin de déceler le moindre signe d'effet toxique. Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave, la décision de traiter ou non doit être fondée sur une évaluation individuelle des risques et des bienfaits (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité globale de KISQALI repose sur les données groupées provenant de 1065 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2- ayant reçu KISQALI en association avec un traitement endocrinien (N = 582 avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien [IANS], et N = 483 avec du fulvestrant) lors d'études cliniques comparatives avec placebo de phase III menées à double insu (MONALEESA-2, groupe MONALEESA-7-NSAI et MONALEESA-3).

La durée médiane de l'exposition au traitement à l'étude (données groupées des études de phase III) s'est chiffrée à 19,2 mois. Chez 61,7 % des patientes, le traitement a duré plus de 12 mois.

Les effets indésirables survenus le plus souvent (chez ≥ 20 % des sujets et plus souvent dans le groupe traité que le groupe placebo) dans l'ensemble des études de phase III ont été la neutropénie, les infections ou infestations, les nausées, la fatigue, la diarrhée, la leucopénie, les vomissements, des céphalées, la constipation, l'alopécie, de la toux, une éruption cutanée, une dorsalgie, une anémie et des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus le plus souvent (chez ≥ 2 % des sujets et plus souvent dans le groupe traité que le groupe placebo) dans l'ensemble des études de phase III ont été la neutropénie, la leucopénie, des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, la lymphopénie, des infections ou infestations, une dorsalgie, l'anémie, la fatigue, une sécheresse buccale, une douleur oropharyngée, une hypophosphatémie et des vomissements. Des effets indésirables ont entraîné la réduction des doses administrées, peu importe le lien de causalité, chez 39,5 % des patientes qui recevaient KISQALI lors des études cliniques de phase III (sans égard à l'agent administré en association) et 4,3 % des patientes qui recevaient le placebo. Aucune réduction de la dose de l'IANS ni du fulvestrant n'était permise au cours des études de phase III. L'abandon définitif du traitement par KISQALI ou du placebo en raison d'effets indésirables, peu importe le lien de causalité, a été signalé chez 17,2 % des patientes du groupe traité par KISQALI et un autre agent contre 5,1 % des patientes du groupe recevant une association témoin. Les effets indésirables qui ont le plus souvent mené à l'abandon définitif de KISQALI et de l'agent avec lequel il était associé ont été la hausse du taux d'ALAT (4,5 %), la hausse du taux d'ASAT (2,5 %) et les vomissements (1,1 %). Des effets indésirables qui ont mené à l'abandon définitif du traitement signalés chez 8,7 % des patientes qui recevaient KISQALI et un autre agent et chez 3,1 % des patientes qui recevaient le placebo et un autre agent.

De plus, l'innocuité de KISQALI avec le létrozole a été évaluée chez l'homme (n=39) dans le cadre d'une étude clinique ouverte multicentrique (COMPLEEMENT-1) dans le traitement de patients atteints d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2-, et n'ayant jamais reçu de traitement hormonal pour le stade avancé de leur maladie. La durée médiane d'exposition à KISQALI était de 20.8 mois (plage : 0,5-30,6 mois).

Les effets indésirables survenus chez les hommes traités par KISQALI + létrozole et goséréline étaient semblables à ceux survenant chez les femmes traitées par KISQALI avec un traitement endocrinien.

Les effets indésirables de grade 3 et plus les plus fréquents, peu importe le lien de causalité, entraînant l'abandon définitif de KISQALI + létrozole et goséréline étaient la hausse du taux d'ALAT (2,6 %) et l'œdème périphérique (2,6 %).

Dans l'ensemble des études, une pneumopathie interstitielle et une pneumonite ont respectivement

été rapportées chez 3 et 6 des patientes (0,3 % et 0,6 %) traitées par le ribociclib (N = 1065). Aucun cas de pneumopathie interstitielle n'a été signalé dans le groupe placebo, mais une pneumonite a été observée chez 3 patientes (0,4 %; N = 818).

Selon l'analyse des données groupées des trois études de phase III quant à la mortalité en cours de traitement, 22 décès (2,1 %) ont été dénombrés avec les associations comportant KISQALI comparativement à 16 (2,0 %) avec les associations témoins. Excluant ceux qui ont résulté d'une progression de la maladie (cause la plus fréquente), on a dénombré 3 décès liés au traitement chez les patientes recevant les associations comportant KISQALI. Les causes du décès étaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë (2 cas [0,2 %]), une insuffisance respiratoire aiguë (1 cas [0,1 %]) et la mort subite (1 cas [0,1 %], survenue chez un patient qui présentait une hypokaliémie de grade 3 et un allongement de l'intervalle QT de grade 2 ayant régressé au grade 1 le même jour, les deux manifestations ayant été signalées 10 jours avant l'événement).

Pendant le traitement par KISQALI et le fulvestrant administré dans le cadre de l'étude F2301, peu importe le lien de causalité, 7 patientes (1,4 %) sont décédées des suites de leur cancer sous-jacent et 6 patientes (1,2 %) sont mortes pour d'autres raisons, soit une embolie pulmonaire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une insuffisance cardiaque, une pneumonie, un choc hémorragique et une arythmie ventriculaire. Sept patientes (2,9 %) ayant reçu le placebo et du fulvestrant ont succombé à leur cancer sous-jacent et 1 autre (0,4 %), à une embolie pulmonaire.

Allongement de l'intervalle QT

Pendant les études cliniques de phase III, des événements liés à l'allongement de l'intervalle QT (dont l'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et la syncope) se sont produits au moins une fois chez 9,3 % et 3,5 % des patientes recevant respectivement KISQALI avec un autre agent ou le placebo avec un autre agent**.** L'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et la syncope ont entraîné la suspension du traitement et/ou la modification de la dose chez 2,9 % des patientes recevant KISQALI.

À l'analyse centralisée des données ECG (moyenne de trois lectures), l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms chez 55 patientes recevant KISQALI (5,2 %) et 12 patientes recevant le placebo (1,5 %), à au moins une occasion après le début de l'étude. Au cours de l'étude A2301, des ECG à l'état d'équilibre ont été réalisées seulement au 15e jour du premier cycle. Chez les patientes dont l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms, la période médiane avant l'allongement de l'intervalle QT a été de 15 jours, peu importe l'association administrée, et cet allongement a cédé à la suspension du traitement et/ou à la modification de la dose administrée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Neutropénie

La neutropénie a été l'anomalie biologique rapportée le plus souvent durant les études de phase III. Suivant la gravité des cas de neutropénie, les mesures prises ont inclus un suivi en laboratoire, la modification de la dose et/ou la suspension du traitement. Des abandons du traitement motivés par la neutropénie sont survenus chez 8 patientes sur les 1065 (0,8 %) qui ont reçu KISQALI en association avec un autre agent. Une suspension du traitement en raison de la neutropénie est survenue chez 434 des 1065 patientes (40,8 %) et a entraîné une réduction de la dose chez 196 des 1065 patientes (18,4 %) recevant KISQALI en association avec le létrozole (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables survenus durant les études cliniques de phase III (Tableaux 7, 8 et 9) sont énumérés par système, appareil et organe selon la terminologie MedDRA (MedDRA, version 18.1). Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 7. Effets indésirables observés chez ≥ 10 % des sujets traités par KISQALI et chez ≥ 2 % de plus de sujets que dans le groupe placebo au cours de l'étude clinique de phase III A2301

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	KISQALI et létrozole N = 334			Placebo et létrozole N = 330		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Effets indésirables	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Neutropénie	77	54	10	6	1	0
Leucopénie	35	21	1	5	< 1	0
Anémie	24	3	< 1	8	2	0
Lymphopénie	13	7	1	3	1	0
Thrombocytopénie[1]	11	< 1	0	< 1	< 1	0
Troubles oculaires						
Production accrue de larmes	12	0	0	2	0	0
Troubles gastro-intestinaux						

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	KISQALI et létrozole N = 334			Placebo et létrozole N = 330		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Effets indésirables	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Nausées	55	3	0	32	< 1	0
Diarrhée	41	2	0	26	< 1	0
Vomissements	35	4	0	19	< 1	0
Constipation	30	1	0	22	0	0
Douleurs abdominales	21	1	0	14	< 1	0
Stomatite	16	< 1	0	7	0	0
Dysgueusie	10	< 1	0	7	0	0
Dyspepsie	11	< 1	0	8	0	0
Troubles généraux et réactions liées à la voie d'administration						
Fatigue	43	3	< 1	35	< 1	0
Œdème périphérique	19	< 1	0	13	0	0
Pyrexie	15	< 1	0	7	0	0
Asthénie	14	2	0	15	1	0
Sécheresse de la bouche	14	< 1	0	11	< 1	0
Infections						
Infection des voies respiratoires[2]	39	2	< 1	31	< 1	0

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	KISQALI et létrozole N = 334			Placebo et létrozole N = 330		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Effets indésirables	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Infection urinaire[3]	19	1	0	11	0	0
Paramètres biologiques						
Anomalies des épreuves fonctionnelleshépatiques[4]	23	10	2	9	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Baisse de l'appétit	22	1	0	18	< 1	0
Hausse de la créatininémie	11	< 1	0	3	0	0
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	27	3	0	23	1	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	29	< 1	0	23	< 1	0
Insomnie	17	0	0	14	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	16	2	0	13	< 1	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	35	0	0	17	0	0
Éruption cutanée[5]	24	1	0	11	< 1	0

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	KISQALI et létrozole N = 334			Placebo et létrozole N = 330		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Effets indésirables	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Prurit	18	< 1	0	8	0	0
Sécheresse de la peau	10	0	0	4	0	0

[1]*Thrombocytopénie : baisse de la plaquettémie (3,3 % sans un grade 3/4)*

[2] *Infection des voies respiratoires : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, bronchite (8 %), sinusite (6 %), pneumonie (5 %), rhinite (4 %), infection des voies respiratoires (2 %), pharyngite (2 %), infection des voies respiratoires inférieures (2 %), laryngite (1 %), infection virale des voies respiratoires supérieures (1 %), sinusite aiguë (<1 %), pneumonie atypique (<1 %), sinusite virale (<1 %).*

[3] *Infection des voies urinaires : infection des voies urinaires, cystite (4 %), Infection des voies urinaires par l'escherichia (<1 %).*

[4]*Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques hausse des taux d'ALAT, hausse des taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie (2 %).*

[5]*Éruption cutanée : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse (4 %), éruption cutanée prurigineuse (1 %).*

Tableau 8 Effets indésirables observés chez ≥ 10 % des sujets traités par KISQALI et chez ≥ 2 % de plus de sujets que dans le groupe placebo au cours de l'étude clinique de phase III E2301 (IANS)

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	KISQALI, IANS et goséréline N = 248			Placebo, IANS et goséréline N = 247		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Neutropénie	80	57	12	10	4	1
Leucopénie	34	15	< 1	4	1	0
Anémie	20	4	0	9	2	0
Lymphopénie	13	5	< 1	3	1	< 1
Thrombocytopénie[1]	10	0	< 1	2	0	< 1
Troubles de l'appareil digestif						

Nausées	34	0	0	25	0	0
Diarrhée	23	2	0	21	0	0
Douleur abdominale	19	1	0	16	< 1	0
Constipation	18	0	0	14	0	0
Stomatite	14	0	0	9	< 1	0
Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration						
Pyrexie	18	1	0	8	< 1	0
Douleur aux membres	16	0	0	10	1	0
Asthénie	15	1	0	11	0	0
Œdème périphérique	11	0	0	8	0	0
Douleur oropharyngée	10	0	0	4	0	0
Infections et infestations						
Infections[2]	43	2	0	32	< 1	0
Paramètres biologiques						
Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques[3]	21	7	0	15	3	0
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	10	1	0	2	0	0
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif						
Arthralgie	43	1	0	38	1	0
Douleur au dos	24	1	0	22	2	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	29	0	0	26	< 1	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	20	0	0	11	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	21	0	0	14	0	0
Éruption cutanée	20	< 1	0	10	0	0
Prurit	12	0	0	6	0	0

Grades conformes à la version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).
[1]Thrombocytopénie : thrombocytopénie (5 %), baisse de la plaquettémie (4 %).
[2] Infections : infection urinaire; infection des voies respiratoires; gastro-entérite (4 %).
[3]Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques : hausse des taux d'ALAT, hausse des taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie (2 %).

Tableau 9. Effets indésirables observés chez ≥ 10 % des sujets traités par KISQALI et chez ≥ 2 % de plus de sujets que dans le groupe placebo au cours de l'étude clinique de phase III F2301

Effets indésirables classés par système, appareil et organe	**KISQALI + fulvestrant N = 483**			**Placebo + fulvestrant N = 241**		
	Tous grades	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous grades**	**Grade 3**	**Grade 4**
	%	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Neutropénie	72	50	8	4	1	0
Leucopénie	31	15	< 1	1	0	0
Anémie	20	4	0	9	3	0
Lymphopénie	10	5	< 1	1	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	47	2	0	31	1	0
Diarrhée	33	1	0	22	1	0
Vomissements	29	2	0	14	0	0
Constipation	26	1	0	13	0	0
Douleurs abdominales	19	2	0	15	1	0
Stomatite	12	1	0	5	0	0
Dyspepsie	11	0	0	6	0	0
Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration						
Œdème périphérique	17	0	0	9	0	0
Asthénie	16	< 1	0	13	< 1	0
Pyrexie	15	< 1	0	7	0	0
Infections et infestations						
Infections[1]	48	6	0	35	3	0
Résultats d'examens						
Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques[2]	18	8	2	10	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Baisse de l'appétit	18	< 1	0	13	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	25	1	0	21	< 1	0
Étourdissements	15	< 1	0	8	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	25	0	0	17	0	0
Dyspnée	18	2	< 1	14	2	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Éruption cutanée	26	1	0	9	0	0
Prurit	22	1	0	7	0	0
Alopécie	20	0	0	5	0	0

Grades conformes à la version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

[1]Infections : infection urinaire; infection des voies respiratoires; gastro-entérite; sepsis (1 %).

[2]Anomalie des épreuves fonctionnelles hépatiques : hausse des taux d'ALAT, hausse des taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents recensés durant l'étude A2301 chez < 10 % des patientes et à une incidence plus élevée dans le groupe traité par KISQALI en association avec le létrozole (tous grades) sont présentés ci-après :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (1 %)

Troubles oculaires : sécheresse oculaire (8 %), vision trouble (5 %), cataracte (5 %)

Troubles cardiaques : syncope (4 %)

Troubles d'ordre général et troubles touchant le point d'administration : congestion nasale (5 %), rhinorrhée (5 %), arthrose (4 %), contusion (4 %), douleur gingivale (3 %), ostéonécrose de la mâchoire (3 %), trouble unguéal (3 %)

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité[#] (2 %)

Résultats d'examens : perte pondérale (9 %), allongement de l'intervalle QT (5 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie (8 %), hypocalcémie (7 %), hypophosphatémie (4 %), déshydratation (4 %), hyponatrémie (3 %)

Troubles du système nerveux : vertiges (8 %), chute (4 %), troubles du sommeil (4 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis (5 %), embolie pulmonaire (2 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème (7 %), herpès labial (4 %), vitiligo (3 %)

[#]Hépatotoxicité : cytolyse hépatique, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, effet hépatotoxique, insuffisance hépatique (un seul cas non mortel), hépatite auto-immune (un seul cas).

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents recensés durant l'étude E2301 chez ≥ 10 % des patientes et à une incidence plus élevée dans le groupe traité par KISQALI en association avec un IANS (tous grades) sont présentés ci-après :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (3 %)

Troubles cardiaques : tachycardie (3 %)

Troubles oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale (5 %), sécheresse oculaire (4 %), déficience visuelle (3 %), irritation oculaire (2 %)

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie (7 %), reflux gastro-œsophagien pathologique (4 %)

Troubles d'ordre général et troubles touchant le point d'administration : syndrome pseudogrippal (8 %), congestion nasale (4 %), rhinorrhée (4 %), douleur au flanc (3 %), malaise (2 %), dyspareunie (2 %)

Infections et infestations : cellulite (2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie (2 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique non cardiaque (9 %), spasme musculaire (5 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sécheresse de la peau (9 %), vitiligo (5 %), ulcération buccale (4 %), ulcère aphteux (2 %)

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents recensés durant l'étude F2301 chez ≥ 10 % des patientes et à une incidence plus élevée dans le groupe traité par KISQALI en association avec le fulvestrant (tous grades) sont présentés ci-après :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : thrombocytopénie (9 %)

Troubles cardiaques : syncope (2 %)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges (7 %)

Troubles oculaires : sécheresse oculaire (6 %), augmentation de la sécrétion lacrymale (5 %), conjonctivite (3 %)

Troubles gastro-intestinaux : dysgueusie (7 %), sécheresse buccale (5 %), reflux gastro-œsophagien pathologique (5 %)

Troubles d'ordre général et troubles touchant le point d'administration : douleur au cou (8 %), hyperhidrose (4 %), frissons (4 %), douleur à la mâchoire (3 %), trouble unguéal (3 %), onychoclasie (3 %)

Infections et infestations : grippe (8 %)

Résultats d'examens : allongement de l'intervalle QT (6 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hausse de la créatininémie (9 %), hypocalcémie (5 %), hypophosphatémie (4 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique non cardiaque (5 %), tremblements (2 %)

Troubles du système nerveux : dépression (8 %), trouble de mémoire (3 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Les anomalies cliniquement pertinentes des paramètres hématologiques et biochimiques observées lors des études de phase III sont exposées aux Tableaux 10, 11 et 12.

Tableau 10. Anomalies des paramètres biologiques observées au cours de l'étude clinique de phase III A2301

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + létrozole N = 334 %			Placebo + létrozole N = 330 %		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Baisse de la numération leucocytaire	95	37	3	34	1	< 1
Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles	94	53	11	28	1	< 1
Baisse de l'hémoglobinémie	63	5	0	33	2	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	59	11	2	42	1	0
Baisse du nombre de lymphocytes	58	16	2	26	4	1
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)	57	7	1	39	2	0
Baisse de la plaquettémie	35	1	0	9	< 1	< 1
Hausse de la créatininémie	27	1	< 1	8	< 1	0

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + létrozole N = 334 %			Placebo + létrozole N = 330 %		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Baisse de la kaliémie	16	2	2	9	2	0
Baisse de la phosphatémie	15	6	0	6	1	0
Hausse de la bilirubinémie	7	2	< 1	4	1	0

Tableau 11. Anomalies des paramètres biologiques observées chez ≥ 10 % des participantes à l'étude clinique de phase III E2301

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + IANS + goséréline N = 248			Placebo + IANS + goséréline N = 247		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
HÉMATOLOGIE						
Baisse de la numération leucocytaire	94	38	3	35	1	< 1
Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles	93	57	12	32	4	1
Baisse de l'hémoglobinémie	85	3	0	56	1	0
Baisse du nombre de lymphocytes	60	17	3	21	3	1
Baisse de la plaquettémie	31	< 1	1	11	< 1	1
CHIMIE						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	48	7	0	41	1	< 1
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	46	7	2	44	9	1
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	45	8	< 1	34	2	1

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + IANS + goséréline N = 248			Placebo + IANS + goséréline N = 247		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Baisse de la phosphatémie	17	2	0	15	< 1	< 1
Baisse de la kaliémie	17	1	< 1	15	1	< 1
Baisse de la glycémie	15	< 1	1	11	< 1	< 1
Hausse de la créatininémie	12	0	< 1	4	0	0

Tableau 12. Anomalies des paramètres biologiques observées chez ≥ 10 % des participants à l'étude clinique de phase III F2301

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + fulvestrant N = 483			Placebo + fulvestrant N = 241		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
HÉMATOLOGIE						
Baisse de la numération leucocytaire	95	29	1	29	< 1	0
Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles	93	49	8	23	1	0
Baisse du nombre de lymphocytes	75	19	2	38	4	1
Baisse de l'hémoglobinémie	64	6	0	38	4	0
Baisse de la plaquettémie	35	1	1	12	0	0
CHIMIE						
Hausse de la créatininémie	68	1	< 1	35	< 1	0
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	57	8	1	50	9	2
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	56	6	2	47	3	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	50	9	3	39	2	0
Baisse de la glycémie	25	0	0	21	0	0
Baisse de la phosphatémie	21	5	0	9	1	0

Anomalies des résultats d'analyses	KISQALI + fulvestrant N = 483			Placebo + fulvestrant N = 241		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Baisse de l'albuminémie	12	0	0	9	0	0

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés après la commercialisation de KISQALI, dans des rapports de cas spontanés et publiés dans la littérature. Étant donné que ces effets indésirables sont signalés de manière spontanée et que la taille de la population concernée n'est pas connue avec précision, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence exacte. Celle-ci est donc qualifiée d'inconnue.

Effets indésirables signalés spontanément et publiés dans la littérature (fréquence inconnue)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
	Pneumopathie interstitielle/pneumonite
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
	Nécrolyse épidermique toxique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le ribociclib est biotransformé principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP3A et exerce une action inhibitrice liée au temps écoulé sur ces isoenzymes dans des conditions in vitro. Il s'ensuit que les produits médicinaux pouvant influer sur l'activité des CYP3A peuvent altérer les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib et que le ribociclib peut modifier les paramètres pharmacocinétiques des substrats des isoenzymes CYP3A administrés en concomitance.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'emploi concomitant de KISQALI et de tamoxifène s'est traduit par une exposition environ deux fois plus élevée à ce dernier et par un allongement de l'intervalle QTc plus prononcé. Il faut éviter d'administrer du tamoxifène avec des médicaments réputés allonger l'intervalle QT, tels que des agents antiarythmiques (voir ci-après).

L'emploi concomitant de KISQALI et d'inhibiteurs et d'inducteurs des isoenzymes CYP3A peut, respectivement, augmenter et diminuer l'exposition au ribociclib. L'administration de KISQALI en concomitance avec un inhibiteur puissant des isoenzymes CYP3A ou un inducteur puissant des isoenzymes CYP3A doit être évitée (voir ci-après).

L'utilisation concomitante de KISQALI et d'un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat. L'administration de KISQALI en concomitance avec un substrat des isoenzymes CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée; si ce n'est pas possible, la dose du substrat pourrait devoir être réduite (voir ci-après).

Médicaments pouvant faire augmenter la concentration plasmatique du ribociclib

Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A : L'administration concomitante de ribociclib et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (ritonavir) à des sujets sains s'est traduite par une exposition 3,21 fois plus élevée au ribociclib. Il faut donc éviter d'administrer le ribociclib avec des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP3A, notamment la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le lopinavir, le ritonavir, la néfazodone, le nelfinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprévir, la télithromycine, le vérapamil et le voriconazole.

Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments qui inhibent peu les isoenzymes CYP3A et surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables *(*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, il faut ramener la dose de KISQALI à 200 mg. Toutefois, il n'existe pas de donnée clinique au sujet de cette dose réduite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si l'inhibiteur des CYP3A est abandonné, on peut recommencer à administrer KISQALI (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur) à la dose prescrite avant l'emploi de cet inhibiteur. À cause de la variabilité entre patientes (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE), les modifications posologiques recommandées ne sont pas nécessairement optimales chez toutes les patientes, et c'est pourquoi la surveillance étroite des effets indésirables est conseillée. Si des manifestations de toxicité liées à KISQALI surviennent, la suspension de l'administration du médicament ou la modification de la dose peut être requise jusqu'à leur résolution *(*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut conseiller à la patiente d'éviter de consommer des pamplemousses ainsi que le jus de ce fruit, car cet aliment est un inhibiteur des isoenzymes 3A du cytochrome P450 et pourrait faire augmenter l'exposition au ribociclib.

Médicaments pouvant abaisser la concentration plasmatique du ribociclib

Inducteurs des isoenzymes CYP3A : L'administration concomitante de ribociclib et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 (rifampine) à des sujets sains s'est traduite par une baisse de 89 % de l'exposition au ribociclib. Il faut donc éviter d'administrer le ribociclib avec des inducteurs puissants des CYP3A comme la phénytoïne, la rifampine, la carbamazépine et le millepertuis (Hypericum perforatum). Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments ayant peu de pouvoir inducteur sur les isoenzymes CYP3A, voire aucun (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le ribociclib

Substrats des isoenzymes CYP3A4 : L'administration concomitante de midazolam (substrat de la CYP3A4) et de doses répétées de KISQALI (400 mg) à des sujets sains s'est traduite par une hausse de 280 % de l'exposition au midazolam (multiplication par 3,80) normalement observée après l'emploi de cet agent seul. Des simulations sur modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) incitent à penser que, administré en dose clinique de 600 mg, KISQALI multiplierait l'ASC du midazolam par 5,2. L'emploi de KISQALI en concomitance avec des substrats des isoenzymes CYP3A ayant une marge thérapeutique

étroite doit donc être évité. S'il n'est pas possible d'éviter leur administration, il peut être nécessaire de réduire la dose de tels substrats (entre autres, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus).

Substrats des isoenzymes CYP1A2 : L'administration concomitante de caféine (substrat de la CYP1A2) et de doses répétées de KISQALI (400 mg) à des sujets sains s'est traduite par une hausse de 20 % de l'exposition à la caféine (multiplication par 1,20) normalement observée après l'emploi de cette substance seule. Des simulations sur modèle PBPK incitent à penser que, administré en dose clinique de 600 mg, KISQALI n'aurait qu'un faible effet inhibiteur sur les substrats de la CYP1A2 (augmentation < 2 fois de l'ASC).

Antiarythmisants et autres produits médicinaux pouvant allonger l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patientes traitées par KISQALI. Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des produits médicinaux connus pour allonger l'intervalle QT ou capables de provoquer des torsades de pointes.

Pendant le traitement par KISQALI, il faut cesser la prise d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc et choisir des médicaments qui n'allongent pas l'intervalle QTc en concomitance. Lorsqu'il n'est pas possible d'éviter la prise concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, il importe de réaliser une ECG et un dosage des électrolytes avant d'entreprendre le traitement et après l'amorce d'un traitement par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc, et de surveiller périodiquement ces paramètres lorsque l'état clinique le justifie en cours de traitement.

Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, entre autres, les médicaments fournis en exemple dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains membres de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmisants de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmisants de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmisants de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., olanzapine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opiacés (p. ex., méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex., chloroquine, quinine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- anagrélide;
- ivabradine;
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT3) (p. ex., ondansétron);

- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic;
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Tamoxifène

L'emploi de KISQALI et du tamoxifène n'est pas indiqué; il est donc déconseillé d'avoir recours à une association de ces deux agents en raison d'un allongement plus prononcé de l'intervalle QTc (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque)**.** Les données tirées d'une étude clinique menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein ont permis de constater que l'exposition au tamoxifène (Cmax et ASC0-24 h) a à peu près doublé consécutivement à l'administration de ribociclib et de cet agent.

Médicaments qui agissent sur les électrolytes

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer KISQALI avec des médicaments pouvant diminuer les taux d'électrolytes, y compris les diurétiques de l'anse, le thiazide et les diurétiques apparentés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à dose élevée et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque

Il faut éviter d'administrer KISQALI en concomitance avec des médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque (p. ex., les bêtabloquants, les glycosides digitaliques, les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques, les inhibiteurs de canaux If et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate).

Ces listes de médicaments risquant d'interagir avec KISQALI ne sont pas exhaustives. Il convient donc de consulter les sources d'information récentes afin de se renseigner sur les médicaments nouvellement homologués qui allongent l'intervalle QTc, inhibent les isoenzymes CYP3A ou diminuent les électrolytes, ainsi que sur les médicaments plus anciens qui se sont récemment révélés avoir de tels effets.

Médicaments qui font augmenter le pH gastrique

Le ribociclib est très soluble à un pH égal ou inférieur à 4,5 et dans les milieux biologiquement pertinents (pH allant de 5,0 à 6,5). L'administration simultanée de KISQALI et de produits médicinaux qui font augmenter le pH gastrique n'a pas été évaluée dans le cadre d'un essai clinique; cependant, on n'a pas observé d'altération de l'absorption du ribociclib au cours de l'analyse pharmacocinétique de population ou de simulations sur modèles PBPK.

Effet du ribociclib sur les protéines de transport

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le ribociclib peut inhiber la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), le transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2), le transporteur d'efflux de toxines et de médicaments de type 1 (MATE1) et la pompe d'efflux de sel biliaire (BSEP). Les

patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'administration concomitante du ribociclib et de substrats de ces protéines de transport.

Les évaluations in vitro indiquent que, présent en concentration clinique, le ribociclib n'a pas un grand pouvoir inhibiteur sur les transporteurs des médicaments suivants : glycoprotéine P, protéines OAT1 et OAT3 de transport rénal des anions organiques, transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 ou OATP1B3, protéine OCT1 de transport des cations organiques, transporteurs d'efflux de toxines et de médicaments de type 2K (MATE2K) et protéine associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2).

Effet des protéines de transport sur le ribociclib

D'après les résultats d'essais in vitro, il est peu probable que la glycoprotéine P et les transporteurs BCRP aient un effet sur le degré d'absorption du ribociclib pris en dose thérapeutique par voie orale. Le ribociclib n'est pas un substrat des transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1/B3 ni OCT-1 in vitro.

Effet du ribociclib sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP)

In vitro, le ribociclib n'a pas exercé d'effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Le ribociclib était un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP1A2, CYP3A4 et CYP3A5, et exerce une action inhibitrice liée au temps sur les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Aucun effet inducteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP3A4 n'a été observé à des concentrations pertinentes sur le plan clinique dans des conditions in vitro.

Administration concomitante avec du létrozole

Les résultats d'un essai clinique mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et de l'analyse pharmacocinétique de population ne font état d'aucune interaction entre le ribociclib et le létrozole après l'administration simultanée de ces agents (voir le Tableau 14, sous la rubrique Pharmacocinétique).

Administration concomitante avec de l'exémestane Les résultats d'un essai mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ne font état d'aucune interaction cliniquement significative entre le ribociclib et l'exémestane après l'administration simultanée de ces agents.

Administration concomitante avec de l'anastrozole Les résultats d'un essai mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ne font état d'aucune interaction cliniquement significative entre le ribociclib et l'anastrozole après l'administration simultanée de ces agents.

Administration concomitante avec du fulvestrant Les résultats d'un essai mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ne font état d'aucune interaction cliniquement significative entre le ribociclib et le fulvestrant après l'administration simultanée de ces agents.

Administration concomitante avec de la goséréline La possibilité d'une interaction entre la goséréline et le ribociclib n'a pas été évaluée en bonne et due forme. Les CYP n'interviennent pas dans la biotransformation de la goséréline. L'élimination de cette molécule se fait principalement par hydrolyse des acides aminés C-terminaux. D'après les renseignements dont nous disposons, la goséréline ne devrait pas agir sur la biotransformation d'autres médicaments administrés en même temps qu'elle et vice versa. Reste à savoir s'il en est de même avec toutes les molécules de cette classe de médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

KISQALI peut être pris avec ou sans aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La vitesse et le degré d'absorption du ribociclib pris par voie orale en dose unique de 600 mg sous forme de comprimé pelliculé restent inchangés, que KISQALI soit pris à jeun ou avec un repas riche en matières grasses et en calories (rapport des moyennes géométriques [RMG] des Cmax de 1,00; IC à 90 % de 0,898 à 1,11; RMG des ASC∞ de 1,06; IC à 90 % de 1,01 à 1,12) (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Durant le traitement par KISQALI, il faut éviter de consommer des pamplemousses ainsi que des produits contenant ce fruit ou le jus de ce fruit, car cet aliment est un inhibiteur des isoenzymes 3A du cytochrome P450 et pourrait faire augmenter l'exposition au ribociclib.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre le ribociclib et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie. Le millepertuis (Hypericum perforatum) étant un inducteur de la CYP3A4 et de la CYP3A5 qui peut faire baisser la concentration plasmatique du ribociclib, il faut éviter de l'employer durant le traitement par KISQALI.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets de KISQALI sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ribociclib est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. La liaison aux cyclines D entraîne l'activation de ces kinases qui jouent un rôle déterminant dans les voies de signalisation menant à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire. Les complexes CDK4-cycline D et CDK6-cycline D règlent la progression du cycle cellulaire en phosphorylant la protéine de rétinoblastome (Rb) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacodynamie).

Dans des conditions in vitro, l'effet réducteur du ribociclib sur la phosphorylation de la protéine Rb entraîne l'arrêt de la phase G1 du cycle cellulaire et freine la prolifération des lignées de cellules de tumeurs mammaires. Employé seul in vivo et en doses bien tolérées, le ribociclib a occasionné une régression tumorale corrélée avec l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb.

Dans le cadre d'études in vivo menées sur des modèles de xénogreffe de tumeurs mammaires exprimant les récepteurs œstrogéniques (RE+) prélevées chez des patientes, l'association de ribociclib et d'agents antiœstrogènes (p. ex., létrozole) s'est traduite par une plus grande inhibition de la croissance tumorale que l'emploi de chacun de ces agents utilisé seul. En outre, l'activité antitumorale in vivo de l'association ribociclib-fulvestrant a été évaluée chez des souris immunodéficientes porteuses de xénogreffes de cancer du sein humain. L'association ribociclib-fulvestrant a complètement inhibé la croissance tumorale.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Au cours de l'étude clinique de phase III CLEE011A2301, de l'étude de phase Ib/II CLEE011X2107 et de l'étude de phase III CLEE011E2301 réalisées chez des patientes atteintes de cancer du sein RH+ et HER2-, le ribociclib à 600 mg a été administré 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement (cycle de 28 jours, 3 semaines de traitement/1 semaine sans traitement). Pendant les études CLEE011E2301 et CLEE011X2107, un allongement de l'intervalle QTcF est survenu et a culminé durant le traitement à l'état d'équilibre (du 8e au 21e jour) (Tableau 13).

Tableau 13. Variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport au début de l'étude observée au cours des études CLEE011A2301 et CLEE011X2107

Étude	Traitement	Cycle/jour	Temps (h)	n	Variation moyenne par rapport à l'intervalle QTc de départ (ms)	IC à 90 %
CLEE011A2301	Ribociclib à 600 mg + létrozole à 2,5 mg	C1/J15	0	308	13,5	12,1, 14,9
			2	277	19,6	18,0, 21,2
	Placebo + létrozole à 2,5 mg	C1/J15	0	313	1,7	0,5, 2,8
			2	307	1,8	0,7, 3,0
CLEE011X2107	Ribociclib à 600 mg + létrozole à 2,5 mg	C1/J1	2	46	5.9	3,3, 8,6
			4	46	12,3	9,4, 15,3
		C1/J8	0	46	10,6	7,4, 13,7
			4	46	19,3	15,5, 23,1
		C1/J15	0	46	11,5	7,4, 15,6
			2	42	23,0	19,1, 26,9
			4	42	21,5	17,1, 25,9
			8	43	20,3	16,5, 24,1
		C1/J21	0	43	14,3	11,1, 17,5
			2	39	21,7	17,6, 25,8
			4	40	24,6	18,9, 30,3

Au cours de l'étude CLEE011E2301, l'allongement de l'intervalle QTc a été plus prononcé lorsque KISQALI était administré en association avec du tamoxifène qu'avec l'IANS. L'effet du tamoxifène et de KISQALI sur l'allongement de l'intervalle QTc a semblé plus ou moins additif. Étant donné les longues demi-vies du tamoxifène et de son métabolite actif, il est à prévoir que seules les données recueillies pendant le 3e cycle représentent les effets exercés à l'état d'équilibre, les variations moyennes de l'intervalle QTc enregistrées depuis le début de l'étude dans le groupe KISQALI plus tamoxifène se situant entre 27.6 et 32,6 ms et celles mesurées dans le groupe placebo plus tamoxifène allant de 13,7 à 17,6 ms. L'emploi de KISQALI et du tamoxifène n'est pas indiqué; il est donc déconseillé d'avoir

recours à une association de ces deux agents (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tamoxifène).

Le ribociclib semble aussi ralentir la fréquence cardiaque. Au cours de l'étude CLEE011X2107 (groupe 1; N = 47), la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'étude était de -5,5 battements par minute (bpm) (IC à 90 % : -7,3, -3,7, n = 42) 2 heures après l'administration de la dose le 15e jour du premier cycle et de -7,1 bpm (IC à 90 % : -8,8, -5,3) 2 heures après l'administration de la dose le 21e jour du premier cycle.

Lors de l'étude CLEE011A2301 (N = 334), la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'étude était de -2,2 bpm (IC à 90 % : -3,2, -1,2; n = 277) 2 heures après l'administration de la dose le 15e jour du premier cycle dans le groupe ribociclib-létrozole et de 1,7 bpm (IC à 90 % : 0,8, 2,7, N = 307) dans le groupe placebo-létrozole.

On a réalisé trois séries d'ECG après l'administration d'une dose unique ainsi qu'à l'état d'équilibre, afin d'évaluer l'effet du ribociclib sur l'intervalle QTc de patientes atteintes de cancer avancé, puis procédé à une analyse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les 997 patientes ont reçu le ribociclib à des doses allant de 50 à 1200 mg. Selon l'analyse, le ribociclib entraînerait un allongement, dépendant de la concentration, de l'intervalle QTc. La variation moyenne estimée de l'intervalle QTcF par rapport au départ, après l'administration d'une dose de KISQALI à 600 mg en association avec un IANS ou du fulvestrant, s'est inscrite à 22,00 ms (IC à 90 % : 20,56-23,44) et à 23,7 ms (IC à 90 % : 22,31-25,08), respectivement (moyenne géométrique de la Cmax à l'état d'équilibre), comparativement à 34,7 ms (IC à 90 % : 31,64-37,78) avec l'association KISQALI-tamoxifène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib pris par voie orale en dose quotidienne allant de 50 à 1200 mg ont été évalués chez des patientes atteintes de cancer avancé. Des sujets sains ont également pris des doses uniques de 400 ou 600 mg, ou des doses quotidiennes de 400 mg durant 8 jours, par voie orale.

Tableau 14. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ribociclib

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	ASC24 (ng*h/mL)	$t_1/2$, acc. (h)	Cl/F (L/h)
Doses multiples (C1, J18 à 21) **600 mg (étude X2101)** **Données regroupées**[1]	n = 57 1820 (62,4)	n = 57 2,40 (0,683 à 7,82)	n = 54 23 800 (66,0)	n = 49 32,0 (63,2)	n = 53 25,5 (65,7)

Doses multiples (C1, J21) **600 mg (étude X2107)**	n = 28 1720 (44,6)	n = 28 2,11 (1,05 à 7,67)	n = 23 23 290 (52,2)	n = 18 30,4 (38,7)	n = 20 26,5 (53,2)

C : cycle; J : jour; n : nombre de patientes atteintes de cancer dont les paramètres pharmacocinétiques évaluables correspondaient.

Valeur du tmax : médianes (extrêmes); autres paramètres : moyenne géométrique (% du coefficient de variation).

1 Données regroupées issues de patientes atteintes de cancer recevant le schéma intermittent (3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement) et de patientes atteintes de cancer recevant le schéma continu (1 fois par jour durant 28 jours).

Absorption

Après l'administration par voie orale du ribociclib à des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes évolués, la concentration plasmatique maximale (Cmax) a été atteinte en l'espace de 1 à 4 heures (tmax; temps écoulé avant l'obtention de la Cmax). L'exposition au ribociclib (Cmax et ASC) augmente de manière un peu plus que proportionnelle avec les doses comprises dans la fourchette mise à l'essai (de 50 à 1200 mg). L'état d'équilibre a généralement été atteint au bout de 8 jours d'administration uniquotidienne, et l'accumulation de ribociclib se traduit par un rapport de moyennes géométriques (RMG) de 2,51 (extrêmes : 0,972 et 6,40).

La vitesse et le degré d'absorption du ribociclib pris par voie orale en dose unique de 600 mg sous forme de comprimé pelliculé restent inchangés, que KISQALI soit pris à jeun ou avec un repas riche en matières grasses et en calories (RMG des Cmax de 1,00; IC à 90 % de 0,898 à 1,11; RMG des ASC∞ de 1,06; IC à 90 % de 1,01 à 1,12) (voir 9 INTERACTIONS médicamenteuses, Interactions médicament-aliment).

Distribution :

Le ribociclib se lie in vitro aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 70 %, peu importe la concentration du médicament pour les concentrations comprises entre 10 et 10 000 ng/mL. Le ribociclib se distribue également dans les globules rouges et le plasma, le rapport moyen entre le sang et le plasma s'établissant à 1,04 *in vivo*. À l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Véé/F) se chiffrait à 1,090 L. Chez le rat ayant une barrière hématoencéphalique intacte, la pénétration du ribociclib dans le cerveau était relativement faible après l'administration par voie orale et l'injection par voie carotidienne.

Métabolisme :

Les résultats d'études menées in vitro et in vivo indiquent que le ribociclib est largement biotransformé dans le foie, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 chez l'humain. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 600 mg de ribociclib radiomarqué au carbone 14 à des humains, les principales voies métaboliques relèvent de l'oxydation [désalkylation, C-oxygénation et/ou N-oxygénation, oxydation (-2H)] ou ces réactions diversement associées. Les conjugués de phase II des métabolites de phase I du ribociclib découlent de réactions de N-acétylation, de

sulfatation, de conjugaison avec la cystéine, de glycosylation et de glucuronidation. Le ribociclib est le principal dérivé du médicament en circulation dans le plasma (43,5 %). Les principaux métabolites circulants comprennent les métabolites M13 (CCI284, N-hydroxylation), M4 (LEQ803, N-déméthylation) et M1 (glucuronide secondaire), qui représentent environ 9,39, 8,60 et 7,78 % de la radioactivité totale, et 21,6, 19,8 et 17,9 % de l'exposition au ribociclib, respectivement. Les effets pharmacologiques du ribociclib sont considérés comme principalement attribuables à la molécule mère, la contribution des métabolites circulants étant négligeable.

Le ribociclib est largement métabolisé; 17,3 et 12,1 % de la dose administrée sont récupérés sous forme inchangée dans les fèces et les urines, respectivement. Le métabolite LEQ803 passe en quantité appréciable dans les excreta, puisqu'il constitue environ 13,9 et 3,74 % respectivement de la dose administrée récupérée dans les fèces et les urines. De nombreux autres métabolites sont isolés en petites quantités (≤ 2,78 % de la dose administrée) dans les fèces et les urines.

Élimination

À l'état d'équilibre chez des patients atteints de cancer avancé ayant reçu le ribociclib en doses de 600 mg par voie orale, la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique effective (fondée sur le rapport d'accumulation) est de 32,0 heures (coefficient de variation de 63 %) et la moyenne géométrique de l'élimination apparente (Cl/F) est de 25,5 L/h (coefficient de variation de 66 %). Dans le cadre des études menées chez des sujets sains qui avaient pris la dose de 600 mg, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination terminale apparente (t1/2) du ribociclib s'est située entre 29,7 et 54,7 heures et la moyenne géométrique de la Cl/F, entre 39,9 et 77,5 L/h.

Le ribociclib est éliminé principalement dans les fèces et, dans une moindre mesure, par voie rénale. Chez 6 hommes en bonne santé ayant reçu une dose unique de ribociclib radiomarqué au carbone 14, 91,7 % de la dose radioactive administrée a été récupérée en l'espace de 22 jours, principalement dans les fèces (69,1 %) et, dans une moindre mesure (22,6 %), dans les urines.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans) :** Il existe peu de données sur ce type de patients, et les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib n'ont pas été déterminés dans cette population.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Des 334 patientes qui ont reçu KISQALI et du létrozole dans le cadre de l'étude de phase III A2301 (MONALEESA-2), 150 (45 %) avaient au moins 65 ans. Des 483 patientes qui ont reçu KISQALI et du fulvestrant lors de l'étude de phase III F2301 (MONALEESA-3), 226 (46,8 %) avaient au moins 65 ans et 65 (13,5 %), au moins 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité de KISQALI entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Effet de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique :** D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le poids corporel, le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement notable sur l'exposition générale au ribociclib qui commanderait un ajustement de la dose. Deux des 42 participantes à l'étude MONALEESA-3 (F2301) âgées de 65 ans ou plus, qui pesaient moins de 59 kg et qui avaient été exposées au ribociclib d'une manière reproduisant celle de l'analyse pharmacocinétique de population ont été victimes d'effets pneumotoxiques de grade 3 ou 4 sur fond d'évolution de leur cancer sous-jacent.
- **Insuffisance hépatique :** D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh), l'exposition au ribociclib n'est

pas modifiée par l'insuffisance hépatique bénigne. L'exposition moyenne au ribociclib augmente de moins du double en présence d'insuffisance hépatique modérée (rapports des moyennes géométriques [RMG] des C_{max} de 1,44 et des ASC_{∞} de 1,28) et grave (RMG des C_{max} de 1,32 et des ASC_{∞} de 1,29). D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique de population menée chez 160 sujets dont la fonction hépatique était normale et 47 patients atteints d'insuffisance hépatique bénigne (bilirubinémie totale ≤ LSN et taux d'ASAT > LSN ou encore bilirubinémie totale > 1 à ≤ 1,5 fois la LSN et taux d'ASAT quelconque), l'exposition au ribociclib n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique bénigne.

- **Insuffisance rénale :** L'effet de la fonction rénale sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'une seule dose de 400 mg de ribociclib a été évalué dans le cadre d'une étude réalisée chez des sujets non cancéreux; 14 d'entre eux avaient une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire absolue [DFGa] ≥ 90 mL/min), 8 présentaient une insuffisance rénale légère (DFGa entre 60 et < 90 mL/min), 6, une insuffisance rénale modérée (DFGa entre 30 et < 60 mL/min), 7 une insuffisance rénale grave (DFGa entre 15 et < 30 mL/min) et 3, une insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) (DFGa < 15 mL/min),

  Les moyennes géométriques de l'ASC_{∞} (coefficient de variation exprimé en pourcentage [CV]; n) se sont chiffrées comme suit : fonction rénale normale : 4100 ng*h/mL (53,2 %; 14); insuffisance rénale légère : 6650 ng*h/mL (36,4 %; 8), insuffisance rénale modérée : 7960 ng*h/mL (45,8 %; 6); insuffisance rénale grave : 10 900 ng*h/mL (38,1 %; 7) et IRSU : 13 600 ng*h/mL (20,9 %; 3). Les C_{max} enregistrées (coefficient de variation exprimé en pourcentage [CV]; n) ont été les suivantes : fonction rénale normale : 234 ng/mL (58,5 %; 14), insuffisance rénale légère : 421 ng/mL (31,6 %; 8), insuffisance rénale modérée : 419 ng/mL (30,3 %; 6), insuffisance rénale grave : 538 ng/mL (43,3 %; 7) et IRSU : 593 ng/mL (11,3 %; 3).

  Compte tenu du fait que l'ASC_{∞} était 2,67 fois plus élevée et la C_{max}, 2,30 fois plus élevée en cas d'insuffisance rénale grave qu'en présence d'une fonction rénale normale, la dose de départ recommandée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave s'établit à 200 mg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

  L'effet de la fonction rénale sur les caractéristiques pharmacocinétiques du ribociclib a aussi été évalué chez les sujets atteints de cancer ayant participé aux essais cliniques. Il ressort des résultats d'une étude pharmacocinétique de population menée chez 77 sujets atteints de cancer dont la fonction rénale était normale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] : ≥ 90 mL/min/1,73 m2), 76 patients atteints d'insuffisance rénale bénigne (DFGe entre 60 et < 90 mL/min/1,73 m2) et 35 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et < 60 mL/min/1,73 m2), que l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas exercé un effet d'importance clinique sur l'exposition au ribociclib. Des résultats semblables ont été rapportés dans une analyse pharmacocinétique de sous-groupes effectuée à partir des données

collectées pendant trois des essais cliniques réalisés chez des sujets atteints de cancer traités à l'aide de doses quotidiennes de 600 mg de ribociclib.

Ces deux analyses pharmacocinétiques (de population et de sous-groupes) donnent à penser qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de départ chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver KISQALI à une température ne dépassant pas 30 °C.

Garder le médicament dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder KISQALI hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : succinate de ribociclib

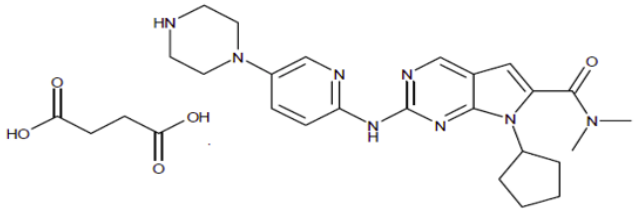
Nom chimique : acide 7-cyclopentyl-*N*,*N*-diméthyl-2-{[5-(pipérazin-1-yl) pyridin-2-yl]amino}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide (1/1) butanedioïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : Base libre : $C_{23}H_{30}N_8O$

Sel de succinate : $C_{23}H_{30}N_8O.C_4H_6O_4$

552,64 g/mole (sous forme de sel) [base libre : 434,55 g/mol]

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre cristalline jaune pâle à brun jaunâtre

Solubilité : La solubilité du ribociclib sous forme de succinate dépend du pH; le ribociclib est très soluble dans les milieux acides et peu soluble dans les milieux neutres.

En milieu acide, la solubilité du succinate de ribociclib est supérieure à 2,4 mg/mL, mais à un pH de 6,8, le ribociclib libre forme un précipité et sa solubilité est de 0,8 mg/mL. Le succinate de ribociclib est donc considéré comme peu soluble conformément au système BCS (Biopharmaceutics Classification System) de classification des produits biopharmaceutiques.

pH : Le pH de la solution aqueuse de succinate de ribociclib à 1,0 % (m/V) est de 5,19.

Constante de dissociation acide (pKa) : La substance médicamenteuse est un sel anhydre de succinate *d'un* de ribociclib dont les valeurs de pKa sont de 5,3 et 8,5.

Coefficient de partage/coefficient de distribution :

Les coefficients de partage du succinate de ribociclib ont été mesurés à

différents pH à une température de 37 °C. Les valeurs obtenues sont exposées ci-dessous.

Milieu	pH (mesuré)	Coefficient de partage (D)	Log D (mesuré)
n-octanol, pH de 1 (HCl à 0,1 N)	0,93	0,00290	-2,57
n-octanol, pH de 5,5 (tampon acétate)	5.57	0,471	-0,033
n-octanol, pH de 7,5 (tampon phosphate)	7,45	71,9	1,85

Point de fusion : Le succinate de ribociclib fond, puis se décompose à une température d'environ 205 °C (objectivé par calorimétrie différentielle à balayage).

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

En association avec un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement endocrinien de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2-, chez des patients adultes en préménopause, en périménopause ou ménopausée.

Étude CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Tableau 15. Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans l'étude MONALEESA-2

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe

LEE011 A2301	Étude multicentrique de phase III, à double insu avec répartition aléatoire et comparaison avec placebo chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie avancée en association avec le létrozole par rapport au létrozole administré seul.	Voie d'administration : orale Posologie : Ribociclib, 600 mg 1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours, et létrozole, 2,5 mg 1 f.p.j. tous les jours de cycles de 28 jours Placebo (1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et létrozole, 2,5 mg 1 f.p.j. tous les jours de cycles de 28 jours Durée : Traitement poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, à l'apparition d'effets toxiques intolérables, au décès ou à son abandon pour toute autre raison. Durée médiane de l'exposition comparable dans les deux groupes : groupe traité, 13,0 mois (extrêmes : 0 et 23); groupe placebo, 12,4 mois (extrêmes : 0 et 22).	668 femmes atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2- jamais traité auparavant Groupe traité : 334 Groupe placebo : 330 4 membres du groupe placebo n'ont pas reçu le traitement à l'étude	Ribociclib et létrozole 61,4 ans (23 et 91) Placebo et létrozole 61,9 ans (29 et 88)	Femmes ménopausées

L'emploi de KISQALI en association avec le létrozole a été comparé à celui du placebo en association avec le létrozole dans le cadre de l'étude clinique multicentrique de phase III menée à double insu et avec répartition aléatoire CLEE011A2301 chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie avancée.

En tout, 668 patientes ont reçu KISQALI (n = 334) ou un placebo (n = 334) avec le létrozole suivant une répartition aléatoire égale (rapport de 1:1), à l'issue d'une stratification fondée sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes. KISQALI a été administré par voie orale à raison de 600 mg par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, tandis que le létrozole était administré en dose de 2,5 mg 1 fois par jour durant 28 jours. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à KISQALI durant l'étude ou

après la reprise de l'évolution tumorale.

L'âge médian des femmes admises à l'étude était de 62 ans (extrêmes : 23 et 91), 44,2 % d'entre elles avaient au moins 65 ans dont 69 (10,3 %) avaient au moins 75 ans; 82,2 % des patientes étaient de race blanche, 7,6 % étaient d'origine asiatique et 2,5 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez toutes les patientes. En tout, 46,6 % des patientes avaient des antécédents de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, et 51,3 % d'entre elles avaient reçu un traitement antihormonal néo-adjuvant ou adjuvant avant leur admission; 34,1 % des patientes avaient des métastases de novo. Les métastases étaient seulement osseuses ou étaient viscérales dans 22,0 et 58,8 % des cas. Les patientes qui présentaient des métastases au SNC documentées au début de l'étude n'étaient pas admises.

Première analyse

L'objectif principal de l'étude était atteint au moment de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, puisque que 80 % des cas prévus de survie sans progression (SSP) (selon la version 1.1 des critères RECIST d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement) avaient été recensés d'après l'évaluation menée par l'investigateur dans la population entière (toutes les patientes réparties aléatoirement), le tout ayant été confirmé par des radiographies réalisées à l'insu dans un centre indépendant.

L'analyse de l'ensemble des données sur l'efficacité fait état d'une amélioration significativement plus importante de la SSP dans le groupe recevant KISQALI avec le létrozole plutôt que le placebo avec le létrozole (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,556; IC à 95 % de 0,429 à 0,720; valeur de p de 0,00000329 [test de Mantel-Haenszel unilatéral stratifié]), correspondant à une réduction du risque d'évolution évaluée à 44 % chez les patientes qui avaient reçu KISQALI avec le létrozole. Au moment de la première analyse, la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe traité (IC à 95 % de 19,3 mois à non atteinte [n.a.]). La SSP médiane était de 14,7 mois (IC à 95 % de 13,0 à 16,5) dans le groupe placebo.

Ces résultats étaient uniformes dans tous les sous-groupes d'âge, de race, d'antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire, et de métastases uniquement osseuses (Figure 2).

Les données actualisées sur la courbe de SSP (méthode de Kaplan-Meier) est présentée à la Figure 1.

On n'a pas observé de différence entre les groupes traité et témoin pour ce qui est de l'état de santé global et de la qualité de vie (QdV).

Comme le montre le Tableau 16, l'actualisation des données sur l'efficacité a porté la SSP médiane à 25,3 mois (IC à 95 % de 23,0 à 30,3) chez les patientes traitées par KISQALI et le létrozole, et à 16,0 mois (IC à 95 % : de 13,4 à 18,2) chez celles ayant reçu le placebo et du létrozole. À 24 mois, les investigateurs ont jugé que la maladie ne montrait aucune progression chez 54,7 % des patientes traitées par le KISQALI et du létrozole et chez 35,9 % de celles du groupe témoin et létrozole.

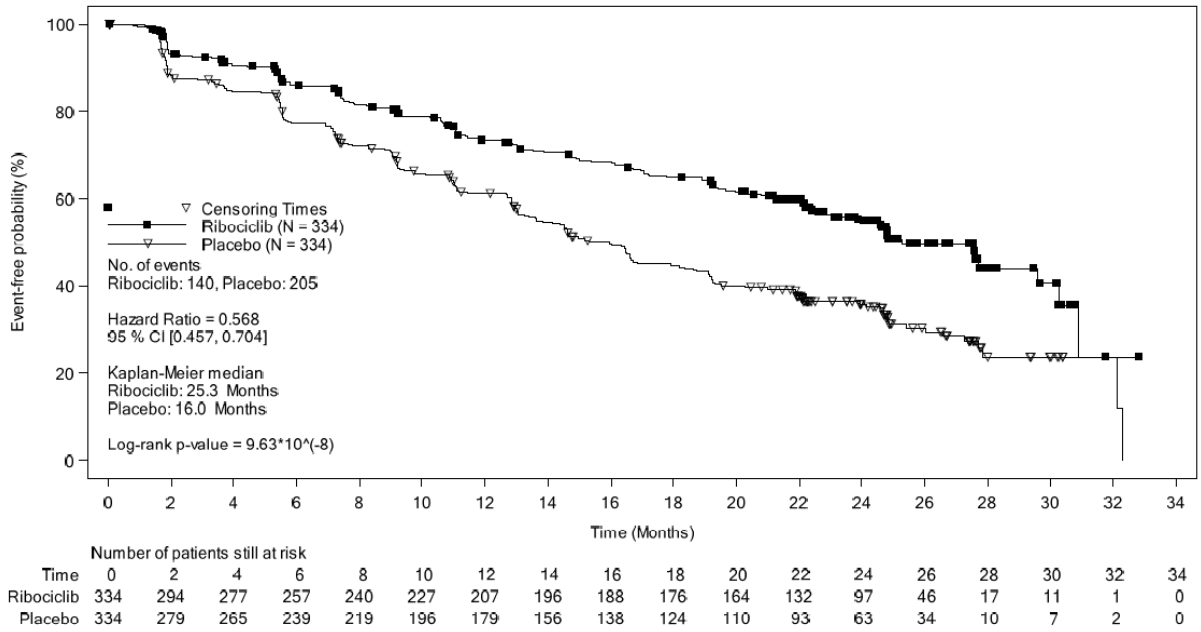
Tableau 16. Évaluation de l'efficacité par les investigateurs de l'étude MONALEESA-2 (à la date butoir du 2 janv. 2017)

	KISQALI + létrozole N = 334	Placebo et létrozole N = 334
Survie sans progression		
Médiane [mois] (IC à 95 %)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,568 (0,457-0,704)	
Valeur de *p*[a]	$9,63 \times 10^{-8}$	

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patientes

[a]La valeur de p a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié unilatéral.

Figure 1 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation de l'investigateur – Étude MONALEESA-2 (ensemble complet de données; à la date butoir du 2 janvier 2017)

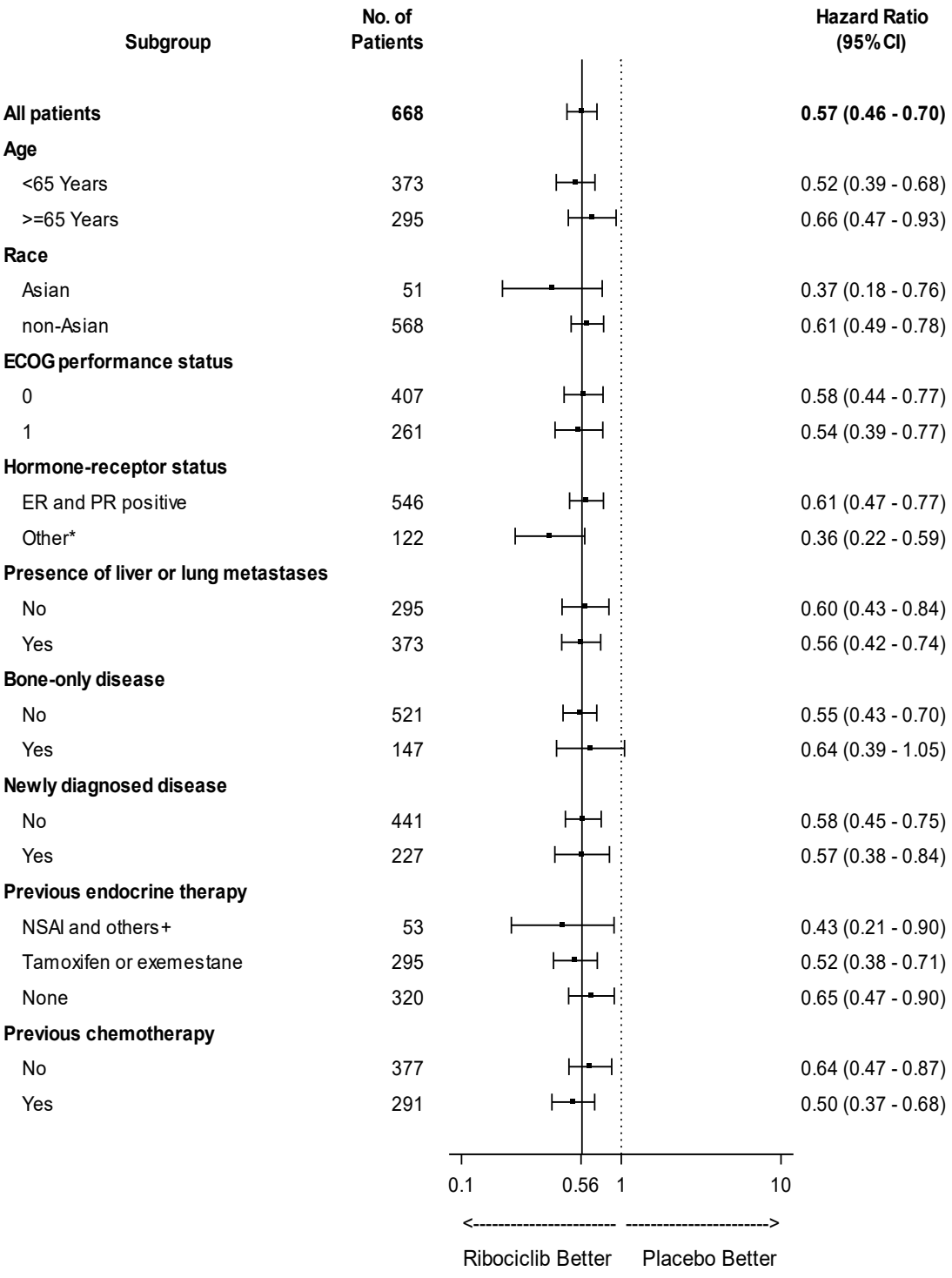


English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
Ribociclib: 334; Placebo: 334	Ribociclib : 334; Placebo : 334
No. of events Ribociclib: 140; Placebo: 205	N[bre] d'événements Ribociclib : 140; Placebo : 205
Hazard ratio = 0.568	Rapport des risques instantanés = 0,568

95 % CI (0.457, 0.704)	IC à 95 % (0,457, 0,704)
Kaplan-Meier median	Médiane selon la méthode de Kaplan-Meier
Ribociclib: 25.3 months Placebo: 16.0 months	Ribociclib : 25,3 mois Placebo : 16,0 mois
= Log-rank p value = 9,63*10^(-8)	Valeur de *p* calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel = $9,63*10^{-8}$
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patientes encore à risque
Time	Temps

Chez les sujets dont la maladie était mesurable, le taux de réponse globale calculé d'après les évaluations radiologiques réalisées localement se chiffrait à 52,7 % (IC à 95 % : de 46,6 % à 58,9 %) dans le groupe traité par KISQALI et du létrozole et à 37,1 % (IC à 95 % : de 31,1 à 43,2) dans le groupe placebo et létrozole.

Figure 2 Diagramme en forêt de la SSP enregistrée dans les divers sous-groupes, fondé sur l'évaluation de l'investigateur – Étude MONALEESA-2 (ensemble complet de données; à la date butoir du 2 janvier 2017)



English	French
Subgroup	Sous-groupe
No. of Patients	N^{bre} de patientes

Hazard Ratio (95 % CI)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
All patients	Toutes les patientes
Age <65 Years >=65 Years	Âge < 65 ans ≥ 65 ans
Race Asian Non-Asian	Race Asiatique Non asiatique
ECOG Performance status 0 1	Indice fonctionnel ECOG 0 1
Hormone-receptor status ER and PR positive Other*	Expression de récepteurs hormonaux RE positif et RP positif Autre*
Presence of liver or lung metastases No Yes	Présence de métastases hépatiques ou pulmonaires Non Oui
Bone-only disease No Yes	Métastases osseuses seulement Non Oui
Newly diagnosed disease No Yes	Maladie nouvellement diagnostiquée Non Oui
Previous endocrine therapy NSAI and others+ Tamoxifen or exemestane None	Traitement endocrinien antérieur IANS et autres + Tamoxifène ou exémestane Aucun
Previous chemotherapy No Yes	Chimiothérapie antérieure Non Oui
Ribociclib Better	Ribociclib supérieur
Placebo Better	Placebo supérieur

IMPORTANT NOTE: In all figures, change periods with commas. Examples: 0.56 (0.43 – 0.52) 0.52 (0.39 – 0.72) 0.1 0.56	 0,56 (0,43 – 0,52) 0,52 (0,39 – 0,72) 0,1 0,56

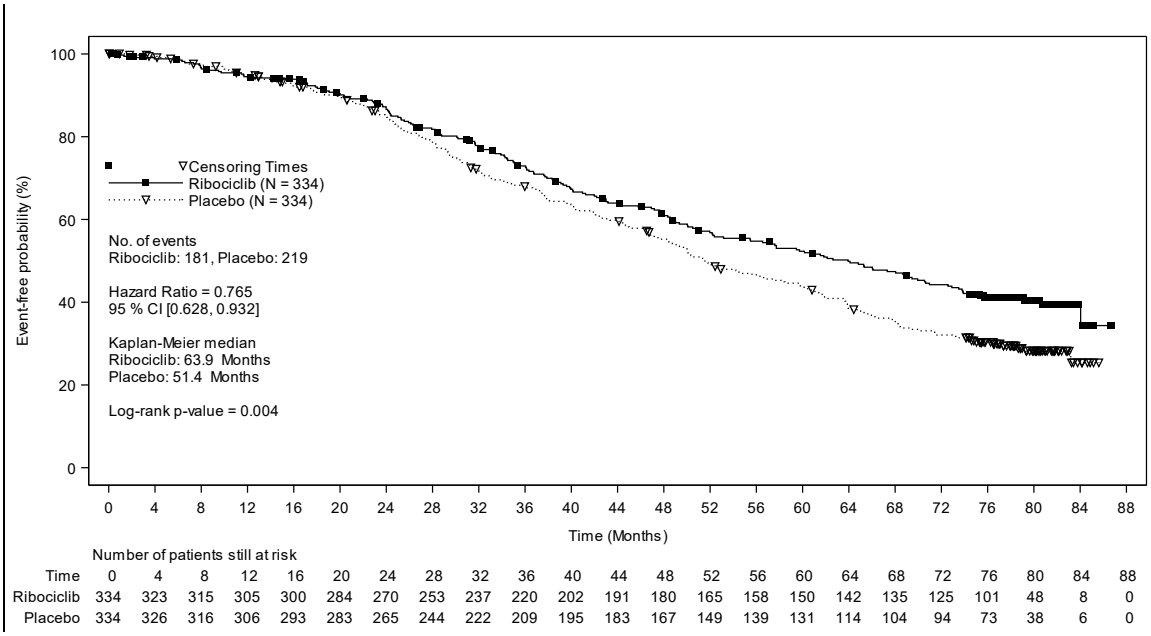
Il n'y avait aucune différence d'importance entre les groupes KISQALI-létrozole et placebo- létrozole au chapitre de l'état de santé général et de la qualité de vie.

Une série d'analyses de la SSP réalisées à partir de sous-groupes formés conformément au protocole a servi à vérifier la cohérence interne de l'effet thérapeutique d'après les facteurs pronostics et les caractéristiques démographiques de référence. Elle a permis de constater une baisse du risque d'évolution de la maladie ou de décès à l'avantage de l'association KISQALI-létrozole dans chacun des sous-groupes formés en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, d'antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire, et de métastases uniquement osseuses. Ce constat était particulièrement évident chez les patientes présentant une atteinte hépatique et/ou pulmonaire (RRI : 0,561 [IC à 95 % : de 0,424 à 0,743]; survie sans progression médiane [SSPm] de 24,8 mois versus 13,4 mois respectivement pour l'association KISQALI et l'association témoin) ou non (RRI : 0,597 [IC à 95 % : de 0,426 à 0,837]; SSPm de 27,6 mois versus 18,2 mois).

Analyse finale de la survie globale

Au moment de l'analyse de la survie globale finale (à la date butoir du 10 juin 2021), l'objectif secondaire principal de l'étude avait été atteint, et a démontré une efficacité supérieure, prolongation de la SG étant un effet d'importance clinique et statistiquement significative avec une réduction du risque relatif de décès de 23,5 % (RRI : 0,765; IC à 95 % : de 0,628 à 0,932; valeur de p de 0,004); voir la Figure 3.

Figure 3. MONALEESA-2 (A2301) Courbe de la SG de Kaplan-Meier (ensemble complet de données) (à la date butoir des données du 10 juin 2021)



Le test de Mantel-Haenszel et le modèle de Cox ont été appliqués après stratification en fonction de la présence ou de l'absence de métastases pulmonaires ou hépatiques, les données ayant été recueillies à l'aide d'un système de réponse interactif.
La valeur de p unilatéral a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.

De plus, le délai médian avant la première chimiothérapie subséquente a été prolongé de 11,7 mois dans le groupe traité par KISQALI par rapport au groupe témoin (50,6 mois, IC à 95 % : de 38,9 à 60,0 mois contre 38,9 mois; IC à 95 % : de 31,4 à 45,4).

Étude CLEE011A2404 (COMPLEEMENT-1)

Tableau 17. Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans l'étude COMPLEEMENT-1

Nº d'étude	Schéma de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LEE011 A2404 (Phase IIIb)	Étude ouverte, multicentrique du ribociclib (LEE011) en association avec le létrozole dans le traitement d'hommes et de femmes préménopausées et ménopausées souffrant d'un cancer du sein avancé (CSa) HR+, HER2- et n'ayant jamais bénéficié d'hormonothérapies pour leur maladie à un stade avancé	Voie d'administration : Orale Posologie : Ribociclib (600 mg/jour par voie orale 3 semaines de prise et 1 semaine sans + Létrozole (2,5 mg/jour par voie orale une fois par jour pendant 28 jours) + Goséréline (3,6 mg tous les 28 jours par voie s.c. ou leuprolide 7,5 mg tous les 28 jours par voie i.m. *(uniquement pour les femmes préménopausées et les hommes)*) La durée médiane de l'exposition au traitement à l'étude était de 20,8 mois chez les patients de sexe masculin.	Au total, 3246 patients souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé ont été recrutés. N (hommes) = 39 N (femmes) = 3207	Hommes Médiane : 62 ans (plage : 33 à 80). Femmes Médiane : 58 ans (plage : 20 à 92).	Hommes et femmes

KISQALI a été évalué dans le cadre d'une étude clinique de phase IIIb ouverte, multicentrique et à un seul groupe comparant le ribociclib avec le létrozole chez des hommes et des femmes préménopausées et ménopausées souffrant d'un cancer du sein avancé HR+, HER2- et n'ayant jamais reçu d'hormonothérapie pour leur maladie à un stade avancé. Les femmes préménopausées et les hommes ont également reçu de la goséréline ou du leuprolide.

L'étude a recruté 3246 patients, y compris 39 patients de sexe masculin, qui ont reçu KISQALI 600 mg par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis de 7 jours de pause; et du létrozole 2,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 28 jours; et de la goséréline 3,6 mg sous forme d'implant sous-cutané injectable ou du leuprolide 7,5 mg sous forme d'injection intramusculaire administré(e) au Jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les patients ont été traités jusqu'à ce que leur maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne.

Les patients de sexe masculin recrutés dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (plage 33 à 80). Parmi ces patients, 38,5 % avaient au moins 65 ans, dont 10,3 % au moins 75 ans. Les patients de sexe masculin recrutés étaient de race blanche (71,8 %), asiatique (7,7 %) et noire (2,6 %), 17,9 % étant

de race non identifiée. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez presque tous les patients de sexe masculin (97.4 %). La majorité des patients de sexe masculin (97 %) présentaient au plus 4 sites métastatiques, principalement au niveau des os et des viscères (69,2 % pour chaque). Le Tableau 18 résume les résultats relatifs à l'efficacité pour les patients de sexe masculin.

Résultats de l'étude

Tableau 18 Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude COMPLEEMENT-1 (A2404) chez des patients de sexe masculin[1] selon l'évaluation de l'investigateur (population en intention de traiter)

	KISQALI + Létrozole + Goséréline ou Leuprolide **n = 39**
Taux de réponse global* Nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée : Nombre total de patients dont la maladie était mesurable au départ	15 : 32 (46,9 %)
(IC à 95 %)	29,1 et 65,3
Durée de la réponse[1] Nombre de patients présentant une progression de la maladie : Nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée	2 : 15 (13,3 %)
Médiane (mois) IC à 95 %	NR (21,3, NA)
Nombre de patients présentant une DR ≥ 12 mois : Nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée	12 : 15 (80,0 %)
Taux de bienfait clinique[2]	
Nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée ou une stabilisation de la maladie prolongée : Nombre total de patients dont la maladie était mesurable au départ (IC à 95 %)	23 : 32 (71,9%) 53,3 et 86,3

Abréviations : IC, intervalle de confiance, NA, non atteint.

**Sur la base des réponses confirmées.*

[1]Nombre d'événements chez les patients présentant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) confirmée.

[2]Proportion de patients présentant une réponse complète + réponse partielle + (stabilisation de la maladie ou réponse incomplète/non progression de la maladie ≥24 semaines)

Étude CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Tableau 19. Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans l'étude MONALEESA-7

Nº d'étude	Schéma de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LEE011 E2301	Étude comparative avec placebo de phase III, à double insu avec répartition aléatoire, comparant l'association ribociclib-goséréline + tamoxifène ou IANS (létrozole ou anastrozole; groupe ribociclib) à l'association placebo-goséréline + tamoxifène ou IANS (létrozole ou anastrozole; groupe placebo), chez des femmes en préménopause atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2- n'ayant jamais reçu de traitement hormonal contre la maladie avancée	Voie d'administration : Orale Posologie : Ribociclib : Ribociclib (600 mg 1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et goséréline (3,6 mg en implant sous-cutané le jour 1 de cycles de 28 jours) plus soit du tamoxifène (20 mg 1 f.p.j. par voie orale), soit un IANS (létrozole à 2,5 mg ou anastrozole à 1 mg, 1 f.p.j. par voie orale). Groupe témoin : Placebo (1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et goséréline (3,6 mg en implant sous-cutané le jour 1 de cycles de 28 jours) plus soit du tamoxifène (20 mg 1 f.p.j. par voie orale), soit un IANS (létrozole à 2,5 mg ou anastrozole à 1 mg, 1 f.p.j. par voie orale). Durée : Traitement poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, à l'apparition d'effets toxiques intolérables, au décès ou à son abandon pour toute autre raison. Durée médiane du suivi (temps écoulé entre la répartition	672 femmes réparties aléatoirement (1:1) Ribociclib : n = 335 Placebo : n = 337. Toutes les patientes randomisées ont reçu le traitement à l'étude.	Âge médian – 44 ans (de 25 à 58); 72,3 % des femmes avaient ≥ 40 ans Ribociclib : Âge médian – 43 ans (de 25 à 58); 70,7 % des femmes avaient ≥ 40 ans Placebo :Âge médian – 45 ans (de 29 à 58); 73,9 % des femmes avaient ≥ 40 ans	Femmes en pré-ménopause ou en péri-ménopause atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2- n'ayant jamais reçu de traitement hormonal contre la maladie avancée

		aléatoire et la date butoir de collecte des données) : 19,2 mois (de 12,6 à 32,1). l'étude est toujours en cours.			

L'étude clinique de phase III CLEE011E2301 multicentrique menée à double insu et avec répartition aléatoire a servi à comparer l'association formée de KISQALI et d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) ou de tamoxifène et de goséréline, à une association composée d'un placebo et d'un IANS ou de tamoxifène et de goséréline, chez des femmes en préménopause ou en périménopause atteintes d'un cancer du sein avancé RH+, mais HER2-.

En tout, 672 patientes ont été réparties aléatoirement selon un rapport 1:1 de façon à recevoir KISQALI à 600 mg avec un IANS ou avec du tamoxifène et de la goséréline (n = 335), ou un placebo avec un IANS ou du tamoxifène et de la goséréline (n = 337), à l'issue d'une stratification fondée sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires, des antécédents de chimiothérapie contre la maladie avancée et du traitement endocrinien administré en association (IANS + goséréline ou tamoxifène + goséréline,). Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes.

Le tamoxifène à 20 mg ou l'IANS (létrozole à 2,5 mg ou anastrozole à 1 mg) ont été administrés par voie orale 1 fois par jour tous les jours; la goséréline à 3,6 mg, en injection sous-cutanée le jour 1 de chaque cycle de 28 jours, avec soit KISQALI à 600 mg ou un placebo par voie orale 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs suivis d'une période sans traitement de 7 jours, jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue d'effets toxiques intolérables. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à KISQALI durant l'étude ou après la reprise de l'évolution tumorale. L'âge médian des femmes admises à l'étude était de 44 ans (extrêmes de 25 et 58 ans); 27,7 % d'entre elles avaient moins de 40 ans. La majorité des patientes étaient de race blanche (57,7 %); 29,5 % étaient d'origine asiatique et 2,8 %, de race noire. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez presque toutes les patientes (99,0 %). Parmi les 672 patientes admises, 14,0 % avaient reçu une chimiothérapie visant l'atteinte métastatique; 32,6 % avaient des antécédents de chimiothérapie adjuvante et 18,0 %, de chimiothérapie néo-adjuvante; 39,6 % avaient reçu un traitement endocrinien adjuvant et 0,7 %, un traitement endocrinien néo-adjuvant avant leur admission. Environ 40,2 % des patientes avaient des métastases de novo; les métastases étaient seulement osseuses ou étaient viscérales dans 23,7 et 56,7 % des cas.

Première analyse

L'objectif principal de l'étude a été considéré comme atteint après que 318 cas de survie sans progression (SSP) eurent été observés, selon la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Les résultats de l'analyse, qui était fondée sur l'évaluation menée par l'investigateur dans la population entière de patientes, ont été confirmés par un examen radiologique effectué à l'insu par un comité central indépendant.

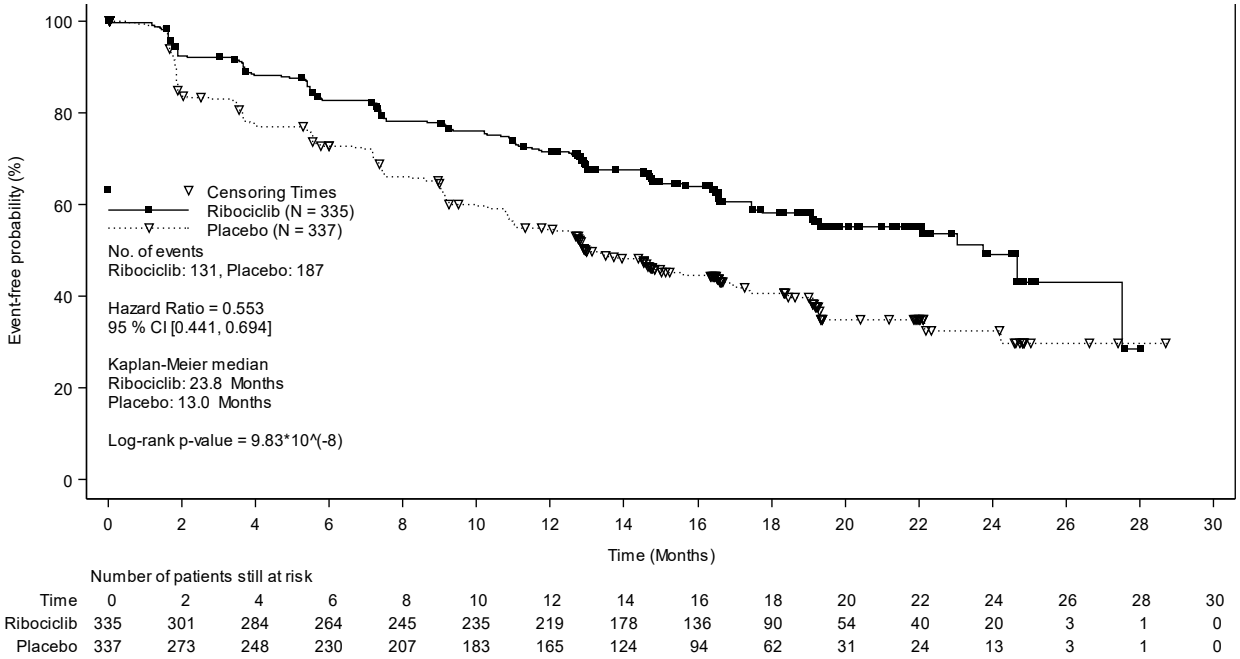
Au moment de la première analyse de la SSP, la durée médiane du suivi était de 19,2 mois.

Dans l'analyse de sous-groupe prédéterminée menée auprès de 495 patientes ayant reçu KISQALI ou le placebo en association avec un IANS et la goséréline, la SSP médiane a été de 27,5 mois (19,1-NE) dans le groupe KISQALI et de 13,8 mois (12,6-17,4) dans le groupe placebo (RRI : 0,569; IC à 95 % : 0,436-0,743), ce qui cadrait avec les valeurs obtenues dans l'ensemble de la population à l'étude

indépendamment des agents administrés en concomitance. Les données sur l'efficacité sont présentées au Tableau 20, et les courbes de SSP de Kaplan-Meier sont illustrées aux Figures 4 et 6. Ces résultats étaient uniformes dans tous les sous-groupes d'âge, de race, d'antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, ainsi qu'en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses (Figure 6).

Les résultats obtenus sur le plan de l'état de santé général et de la qualité de vie étaient comparables dans les groupes KISQALI et placebo.

Figure 4 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier tracée d'après l'évaluation des investigateurs – Étude MONALEESA-7 (ensemble complet de données; à la date butoir du 20 août 2017)



English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring times	Censuration
No. of events	N^{bre} d'événements
Ribociclib: 131; placebo: 187	Ribociclib : 131; placebo : 187
Hazard Ratio = 0.553 95 % CI [0.441, 0.694]	Rapport des risques instantanés = 0,553 IC à 95 % [0,441, 0,694]
Kaplan-Meier median	Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib: 23.8 months Placebo: 13.0 months	Ribociclib : 23,8 mois Placebo : 13,0 mois
Log-rank p value = 9.83*10^(-8)	Valeur de *p* (Mantel-Haenszel) = 9,83*10^{-8}

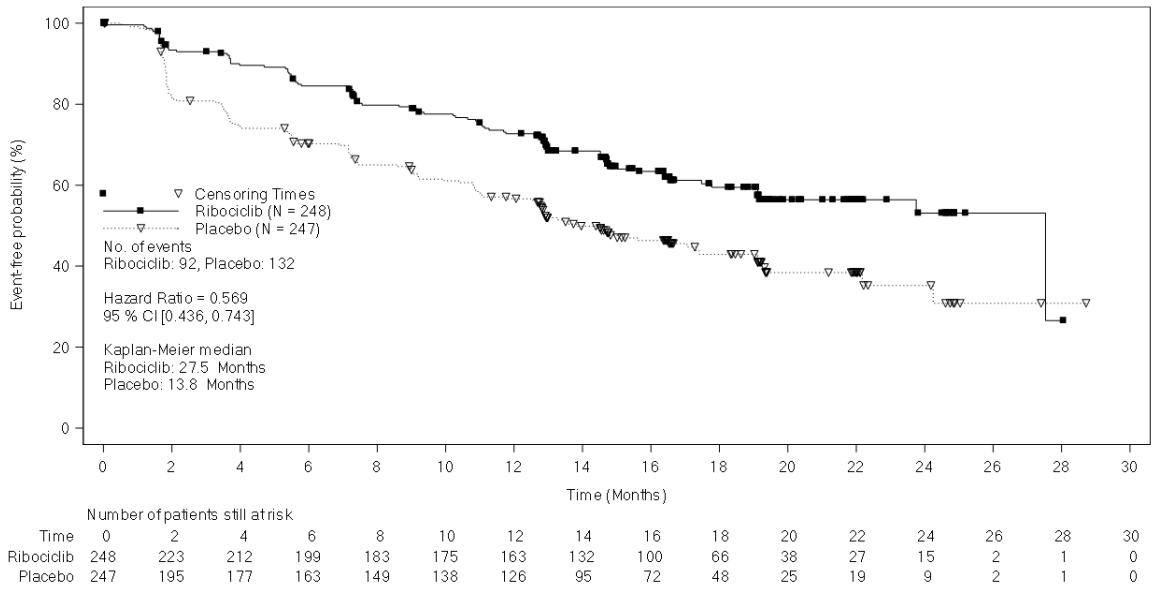
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patientes encore à risque

Tableau 20 Étude MONALEESA-7 (CLEE011E2301) – Résultats relatifs à l'efficacité (patientes ayant reçu un IANS) (à la date butoir du 20 août 2017)

Analyse	**KISQALI+ IANS + goséréline (%; IC à 95 %)**	**Placebo+ IANS + goséréline (%; IC à 95 %)**
Survie sans progression[c]	**N = 248**	**N = 247**
Médiane [mois] (IC à 95 %)	27,5 (19,1-NE)	13,8 (12,6-17,4)
RRI (IC à 95 %)	0,569 (0,436-0,743)	
Patientes dont la maladie était mesurable	**N = 192**	**N = 199**
Taux de réponse global[a]	50,5 (43,4 à 57,6)	36,2 (29,5 à 42,9)

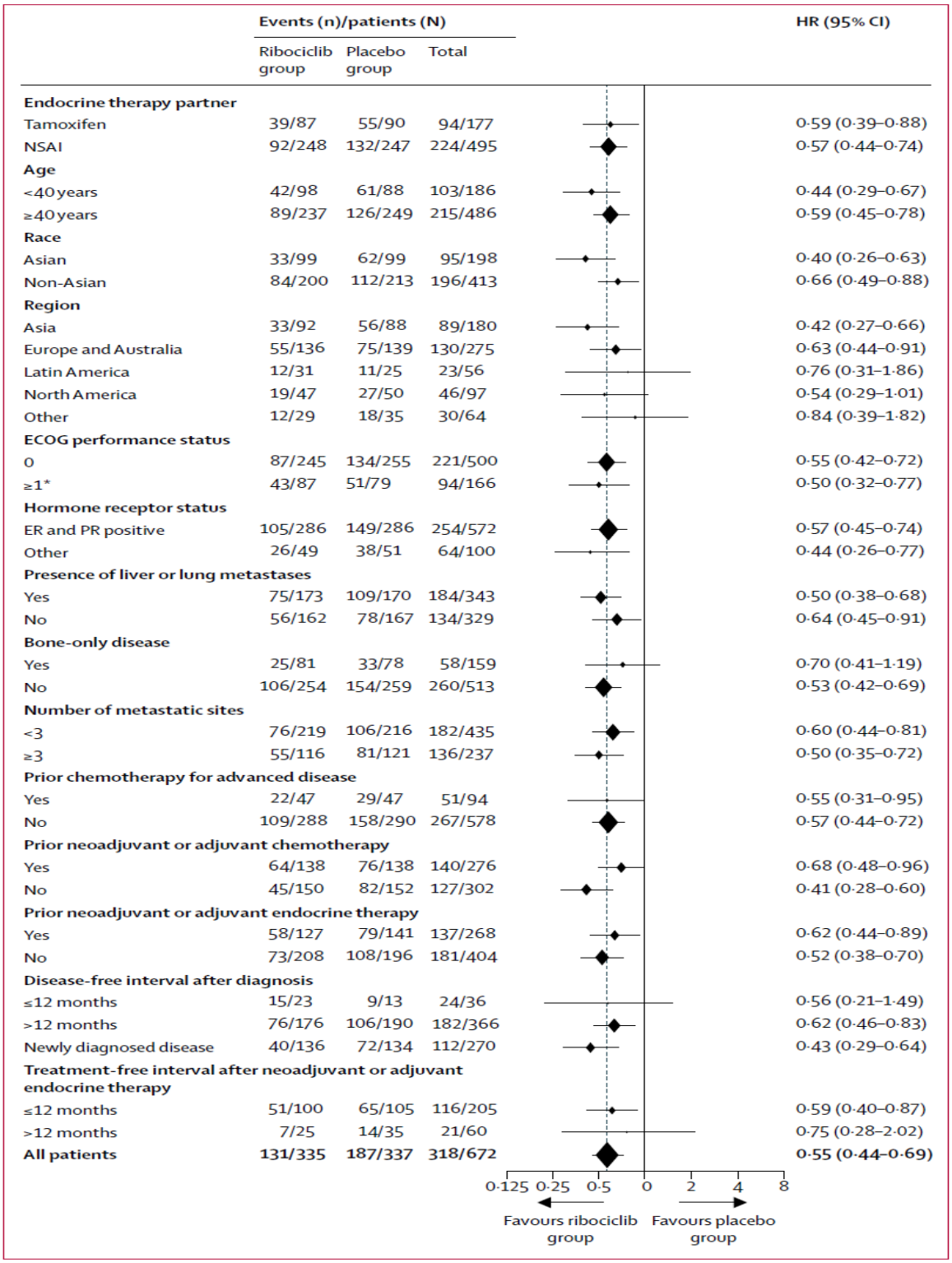
[a]TRG : proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète ou partielle
IC : intervalle de confiance; N : nombre de sujets; NE : non estimable; RRI : rapport des risques instantanés

Figure 5 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation par l'investigateur des patientes ayant reçu un IANS – Étude MONALEESA-7 (à la date butoir du 20 août 2017)



English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring times	Censuration
Ribociclib: 92; placebo: 132	Ribociclib : 92; placebo : 132
Hazard Ratio = 0.569 95 % CI [0.436, 0.743]	Rapport des risques instantanés = 0,569 IC à 95 % [0,436, 0,743]
Kaplan-Meier median	Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib: 27.5 months Placebo: 13.8 months	Ribociclib : 27,5 mois Placebo : 13,8 mois
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patientes encore à risque

Figure 6 Diagramme en forêt de la SSP, fondé sur l'évaluation par l'investigateur des patientes ayant reçu un IANS[1] (à la date butoir du 20 août 2017)



All subgroup analyses presented were prespecified in the protocol. The size of the data points is proportional to the number of patients included in the subgroup analysis. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ER=oestrogen receptor. HR=hazard ratio. NSAI=non-steroidal aromatase inhibitor. PR=progesterone receptor. *One patient had an ECOG performance status of 2.

English	**French**
Events (n)/patients (N)	Événements (n)/patientes (N)
Ribociclib group	Groupe ribociclib
Placebo group	Groupe placebo
Total	Total
Endocrine therapy partner	Agent d'hormonothérapie
Tamoxifen NSAI	Tamoxifène IANS
Age <40 Years ≥40 Years	Âge < 40 ans ≥ 40 ans
Race Asian Non-Asian	Origine ethnique Asiatique Non asiatique
Region Asia Europe and Australia Latin America North America Other	Région Asie Europe et Australie Amérique latine Amérique du Nord Autre
ECOG Performance status 0 ≥1*	Indice fonctionnel ECOG 0 ≥ 1*
Hormone receptor status ER and PR positive Other	Expression de récepteurs hormonaux RE^+ et RP^+ Autre
Presence of lung or liver metastasis Yes No	Présence de métastases pulmonaires ou hépatiques Oui Non

Bone-only disease Yes No	Lésions osseuses seulement Oui Non
Number of metastatic sites <3 ≥3	Nombre de foyers métastatiques < 3 ≥ 3
Prior chemotherapy for advanced disease Yes No	Antécédents de chimiothérapie visant une maladie avancée Oui Non
Prior Neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy Yes No	Antécédents de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante Oui Non
Prior Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy Yes No	Antécédents de traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant Oui Non
Disease free interval after diagnosis <= 12 months > 12 months Newly diagnosed disease	Intervalle sans maladie depuis le diagnostic ≤ 12 mois > 12 mois De novo
Treatment-free interval after neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy ≤ 12 months > 12 months	Intervalle sans traitement après le traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant ≤ 12 mois > 12 mois
All Patients	Toutes les patientes
Favours Ribociclib group	À l'avantage du groupe ribociclib
Favours placebo group	À l'avantage du groupe placebo
IMPORTANT NOTE: In all figures, change periods with commas. Examples: 0.56 (0.43 – 0.52) 0.52 (0.39 – 0.72) 0.1 0.56	 0,56 (0,43 – 0,52) 0,52 (0,39 – 0,72) 0,1 0,56
All subgroup analyses presented were prespecified in the protocol. The size of the data points is proportional to the number of patients included in	Toutes les analyses de sous-groupes représentées étaient prévues au protocole. La taille des points de données est proportionnelle au nombre de patientes

the subgroup analysis. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ER=oestrogen receptor. HR=hazard ratio. NSAI=non-steroidal aromatase inhibitor. PR=progesterone receptor. *One patient had an ECOG performance status of 2.	prises en considération dans l'analyse de sous-groupe. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; RE = récepteur des œstrogènes ; HR=Rapport de risque instantané ; IANS = inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ; RP = récepteur de la progestérone. *Une patiente affichait un indice de performances ECOG de 2.

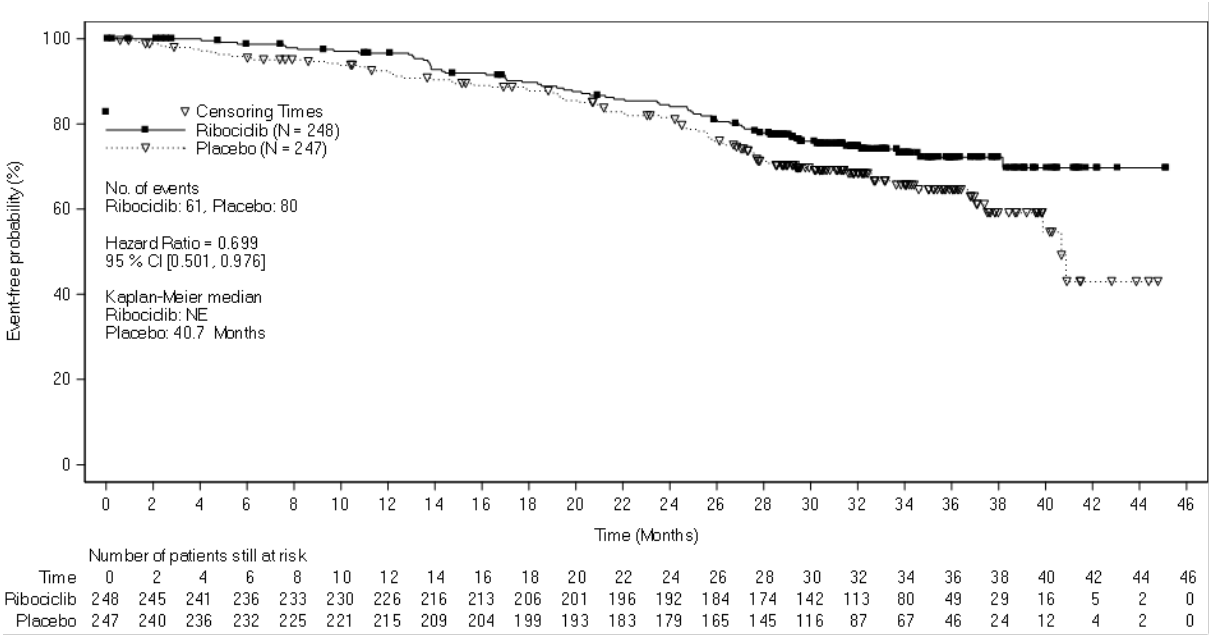
[1] L'emploi de KISQALI et du tamoxifène n'est pas indiqué; il est donc déconseillé d'avoir recours à une association de ces deux agents.

Analyse finale de la survie globale

Au moment de la deuxième analyse (finale) de la SG prévue au protocole (à la date butoir du 30 novembre 2018), l'objectif secondaire principal de l'étude avait été atteint, la prolongation de la SG étant statistiquement significative (RRI : 0,712; IC à 95 % de 0,535 à 0,948; valeur de p calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel unilatéral stratifié : 0,00973) et constante dans la population de sujets ayant reçu un IANS (Figure 6), ainsi que dans les sous-groupes exploratoires. La SG médiane n'était pas encore atteinte dans le groupe traité par KISQALI, alors qu'elle se chiffrait à 40,9 mois (IC à 95 % : de 37,8 à N.E.) dans le groupe témoin. Les sujets été suivis pendant une période médiane de 34,6 mois.

Ces données laissent entrevoir une réduction du risque relatif de décès estimée à 29 % environ dans le groupe traité par KISQALI par rapport au groupe témoin.

Figure 7 Étude MONALEESA-7 (E2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier chez les patientes ayant reçu un IANS (à la date butoir du 30 novembre 2018)



Le rapport des risques instantanés a été calculé au moyen d'un modèle de Cox non stratifié.

English	French

Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring times	Censuration
Ribociclib: 61; placebo: 80	Ribociclib : 61; placebo : 80
Hazard Ratio = 0.699 95 % CI [0.501, 0.976]	Rapport des risques instantanés = 0,699 IC à 95 % [0,501, 0,976]
Kaplan-Meier median	Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib: NE Placebo: 40.7 months	Ribociclib : N.E. Placebo : 40,7 mois
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patientes encore à risque

Le temps médian écoulé avant le recours au traitement suivant ou le décès (SSP2) enregistré dans la population de patientes ayant reçu un IANS était de 32,3 mois (de 26,9 à 38,3) dans le groupe témoin, mais n'avait pas encore été atteint dans le groupe traité par KISQALI (de 39,4 à N.E.) [RRI : 0,660 (IC : de 0,503 à 0,868)].

En association avec le fulvestrant pour le traitement endocrinien du cancer du sein avancé ou métastatique RH$^+$ et HER2$^-$ chez la femme en préménopause, en périménopause ou ménopausée, en première intention ou après la progression de la maladie suivant un traitement endocrinien.

Étude CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Tableau 21 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans l'étude MONALEESA-3

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LEE011 F2301	Étude comparative avec placebo, à double insu avec répartition aléatoire, comparant l'association ribociclib + fulvestrant à l'association placebo + fulvestrant chez des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein	Voie d'administration : orale Posologie : Ribociclib (600 mg 1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et fulvestrant (500 mg par injection intramusculaire [i.m.] les jours 1 et 15 du cycle 1 et le jour 1 des cycles subséquents) Placebo (1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et fulvestrant (500 mg par injection i.m. les jours 1 et 15 du cycle 1 et le jour 1 des cycles subséquents)	726 patients répartis aléatoirement (2:1) : 484 dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 242 dans le groupe placebo + fulvestrant 2 patients n'ont jamais reçu le traitement à l'étude.	Population totale : Âge médian – 63 ans (31 et 89); 46,7 % avaient ≥ 65 ans, dont 13,8 %, ≥ 75 ans. Ribociclib : Âge médian – 63 ans (31 et 89) Placebo : Âge médian – 63 ans (34 et 86)	Hommes et femmes méno-pausées

	avancé RH+ et HER2- n'ayant jamais reçu de traitement endocrinien ou en ayant reçu un seul	Durée : Traitement poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, à l'apparition d'effets toxiques intolérables, au décès ou à son abandon pour toute autre raison.			

L'emploi de KISQALI en association avec le fulvestrant a été comparé à celui d'un placebo en association avec le fulvestrant dans le cadre de l'étude MONALEESA-3, une étude menée à double insu avec répartition aléatoire chez des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et n'ayant jamais reçu de traitement endocrinien, ou n'en ayant reçu qu'un seul.

En tout, 726 patients ont reçu KISQALI à 600 mg et le fulvestrant (n = 484) ou un placebo et le fulvestrant (n = 242) suivant une répartition aléatoire (rapport de 2:1) et à l'issue d'une stratification fondée sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires et des antécédents de traitement endocrinien dirigé contre une forme avancée ou métastatique de la maladie. Le sous-groupe formé de patients aux prises avec un cancer du sein avancé traités en première intention (A) étaient atteints d'un cancer du sein avancé de novo jamais traité par hormonothérapie et de patients dont la maladie avait récidivé plus de 12 mois après que leur hormonothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ait pris fin.

Le sous-groupe de patients traités en deuxième intention (B) était composé de patients dont la maladie avait récidivé pendant qu'ils suivaient une hormonothérapie adjuvante ou moins de 12 mois après qu'elle ait pris fin, et de patients dont la maladie avait évolué pendant une hormonothérapie qui leur était administrée en première intention. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes. KISQALI à 600 mg et le placebo ont été administrés par voie orale une fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, en association avec le fulvestrant à 500 mg par voie intramusculaire les jours 1 et 15 du cycle 1, le jour 1 du cycle 2, puis tous les 28 jours.

L'âge médian des sujets admis à l'étude était de 63 ans (extrêmes de 31 et 89 ans); 46,7 % d'entre eux avaient au moins 65 ans, dont 13,8 %, au moins 75 ans; 85,3 % des patients étaient de race blanche, 8,7 % étaient d'origine asiatique et 0,7 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez presque tous les patients (99,7 %). L'étude incluait des patients qui en étaient à leur premier ou deuxième traitement (19,1 % d'entre eux avaient des métastases de novo). Environ 43 % des patients avaient des antécédents de chimiothérapie adjuvante et 13,1 %, de chimiothérapie néo-adjuvante; 58,5 % des sujets avaient reçu un traitement endocrinien adjuvant et 1,4 %, un traitement endocrinien néo-adjuvant avant leur admission. Les métastases étaient seulement osseuses ou étaient viscérales dans environ 21 et 60,5 % des cas.

Première analyse

Le paramètre principal d'efficacité de l'étude a été évalué après que 361 cas de survie sans progression (SSP) aient été objectivés au moyen de la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), à partir de l'examen de l'ensemble complet de données par l'investigateur. Au moment de la première analyse de la SSP, la durée médiane du suivi était de 20,4 mois.

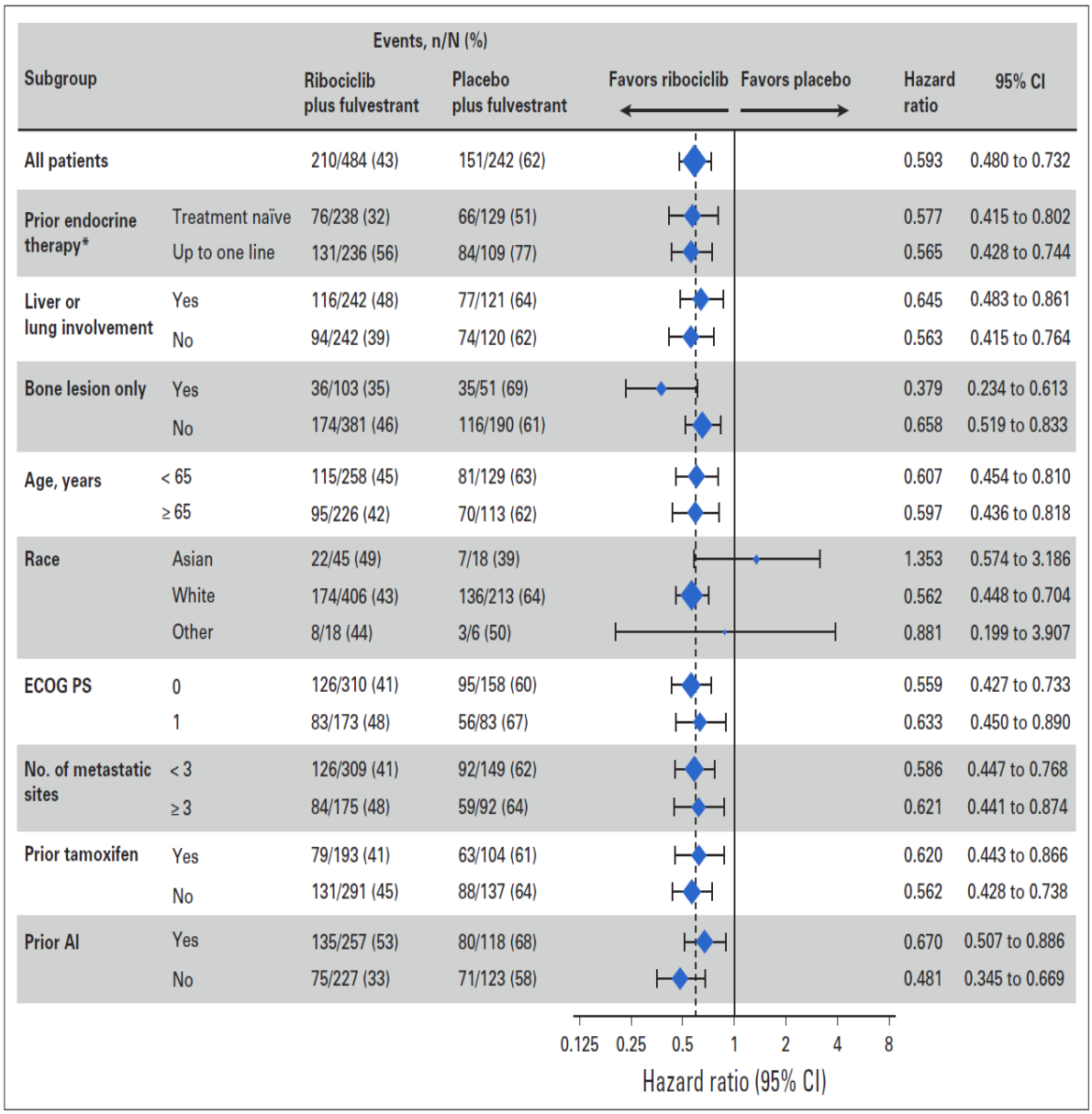
Les résultats de la première analyse de l'efficacité témoignent d'une amélioration statistiquement significative de la SSP avec l'association KISQALI-fulvestrant comparativement à l'association placebo-fulvestrant, la réduction du risque relatif de progression ou de décès ayant été estimée à 41 % en faveur de KISQALI allié au fulvestrant (RRI = 0,593; IC à 95 % : de 0,480 à 0,732; valeur de p calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel unilatéral stratifié = 0,00000041). Les résultats analytiques actualisés obtenus pour la SSP étayent ceux des premières analyses réalisées à ce chapitre.

Les analyses de la SSP réalisées à partir des évaluations radiologiques effectuées à l'insu par un centre indépendant (rapport des risques instantanés de 0,492) sont venues appuyer les premiers résultats enregistrés en matière d'efficacité.

Chez les sujets dont la maladie était mesurable, le taux de réponse globale calculé d'après les évaluations radiologiques réalisées localement se chiffrait à 40,9 % (IC à 95 % : de 35,9 % à 45,8 %) dans le groupe traité par KISQALI et du fulvestrant et à 28,7 % (IC à 95 % : de 22,1 % à 35,3 %) dans le groupe recevant le placebo et du fulvestrant, d'où une valeur de p rapportée de 0,003).

Ces résultats étaient uniformes dans tous les sous-groupes formés en fonction de l'âge, des antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, et de la présence ou de l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses. Les résultats de l'analyse de sous-groupes sont présentés à la Figure 8 sous forme de diagramme en forêt.

Figure 8 **Diagramme en forêt des résultats de la première analyse de la SSP fondée sur l'évaluation de l'investigateur (ensemble complet de données) (à la date butoir du 3 novembre 2017) – Étude CLEE011F2301**



English	French
Events, n/N	Événements, n/N
Subgroup	Sous-groupe
Ribociclib plus fulvestrant	Ribociclib + fulvestrant
Placebo plus fulvestrant	Placebo + fulvestrant

Favors ribociclib	À l'avantage du ribociclib
Favors placebo	À l'avantage du placebo
Hazard ratio	Rapport des risques instantanés
95 % CI	IC à 95 %
All patients	Ensemble des patients
Prior endocrine therapy*	Traitement endocrinien antérieur*
Treatment naïve	Jamais traités
Up to one line	1 traitement au maximum
Liver or Lung involvement Yes No	Atteinte hépatique ou pulmonaire Oui Non
Bone lesion only Yes No	Lésions osseuses seulement Oui Non
Age < 65 ≥ 65	Âge < 65 ≥ 65
Race Asian White Other	Race Asiatique Blanche Autre
ECOG PS	Indice fonctionnel ECOG
Number of metastatic sites < 3 ≥ 3	Nombre de foyers métastatiques < 3 ≥ 3
Prior Tamoxifen Yes No	Traitement antérieur par le tamoxifène Oui Non
Prior AI Yes No	Traitement antérieur par un IA Oui Non
IMPORTANT NOTE: In all figures, change periods with commas. Examples: 0.56 (0.43 to 0.52) 0.52 (0.39 to 0.72) 0.1	 0,56 (0,43 à 0,52) 0,52 (0,39 à 0,72)

0.56	0,1 0,56

Résultats obtenus pour la survie sans progression dans les divers sous-groupes. Les rapports des risques instantanés ont été estimés d'après un modèle des hasards proportionnels de Cox stratifié, sauf pour les sous-groupes formés d'après des facteurs de stratification (présence ou absence de métastases hépatiques ou pulmonaires et antécédents de traitement endocrinien), pour lesquels une méthode d'analyse sans stratification a été utilisée. IA : inhibiteur de l'aromatase; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group. * Antécédents de traitement endocrinien motivé par une maladie avancée; 14 patients ont été écartés de l'analyse du sous-groupe de patients ayant déjà subi un traitement endocrinien contre leur maladie avancée en raison de données incomplètes ou de critères non satisfaits.

Comme la SSP médiane n'était toujours pas atteinte chez les sujets traités en première intention au moment de la première analyse, une actualisation analytique des premiers résultats obtenus en matière d'efficacité (SSP) a été effectuée au moment de la deuxième analyse intermédiaire de la SG. Le Tableau 22 présente un résumé des résultats actualisés obtenus pour la SSP et la Figure 9 illustre la courbe de Kaplan-Meier.

Tableau 22 Étude MONALEESA-3 (F2301) - Résultats analytiques actualisés obtenus pour la SSP (à la date butoir du 3 juin 2019)

Population totale	**KISQALI + fulvestrant N = 484**	**Placebo + fulvestrant N = 242**
Nombre d'événements – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	20,6 (de 18,6 à 24,0)	12,8 (de 10,9 à 16,3)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,587 (0,488, 0,705)	
Traitement de première intention	**Ribociclib à 600 mg N = 237**	**Placebo N = 128**
Nombre d'événements – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	33,6 (de 27,1 à 41,3)	19,2 (de 14,9 à 23,6)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,546 (de 0,415 à 0,718)	
Traitement de deuxième intention ou récidive précoce	**Ribociclib à 600 mg N = 237**	**Placebo N = 109**
Nombre d'événements – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	14,6 (de 12,5 à 18,6)	9,1 (de 5,8 à 11,0)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,571 (de 0,443 à 0,737)	

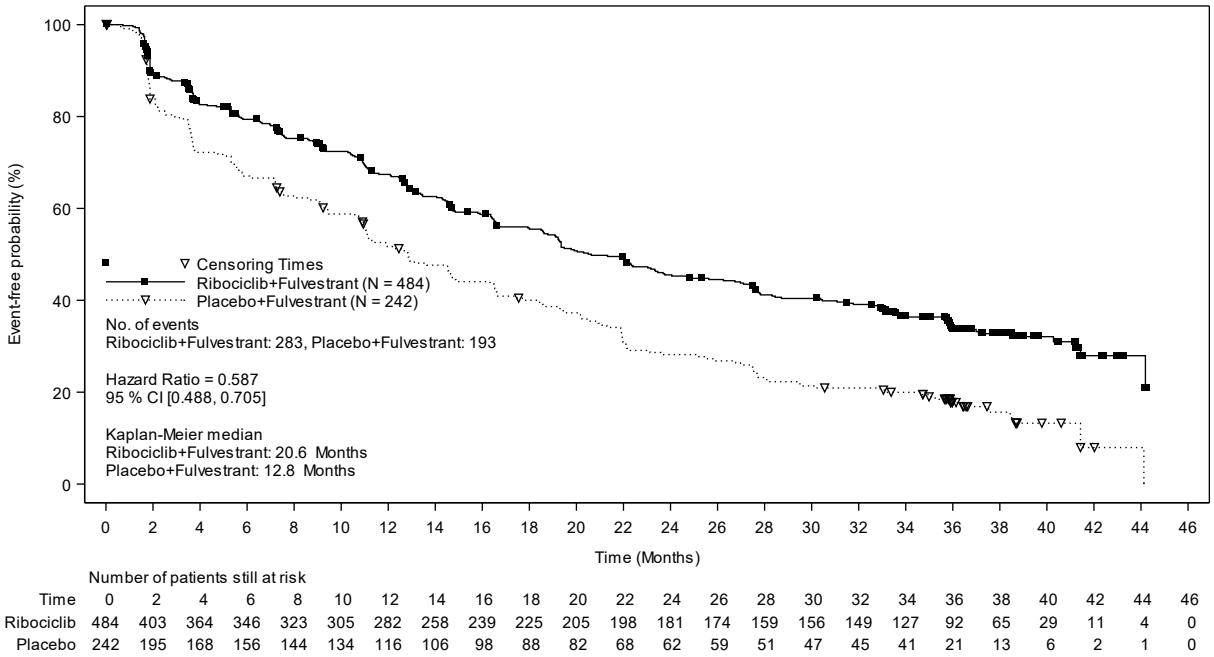
IC = intervalle de confiance

Traitement de première intention = cancer du sein avancé nouvellement diagnostiqué (de novo) ou récidive de la maladie survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, mais sans traitement opposé à une maladie avancée ou métastatique.

Traitement de deuxième intention ou récidive précoce = cas de récidive de la maladie survenue pas plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, mais sans traitement opposé à une maladie avancée ou métastatique (récidive précoce), cas de récidive survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, suivie de l'évolution de la maladie après un traitement endocrinien dirigé contre une maladie avancée ou métastatique, ou cas de cancer du sein avancé ou métastatique au moment du diagnostic, qui a évolué après un traitement endocrinien dirigé contre une maladie avancée, mais sans traitement néo-adjuvant ou adjuvant préalable opposé à une maladie débutante.

Il n'y avait aucune différence d'importance entre les groupes KISQALI-fulvestrant et placebo-fulvestrant au chapitre de l'état de santé général et de la qualité de vie.

Figure 9 Étude MONALEESA-3 (F2301) - Courbe de Kaplan-Meier de la SSP actualisée au terme d'une analyse fondée surl'évaluation de l'investigateur (ensemble complet de données) (à la date butoir du 3 juin 2019)

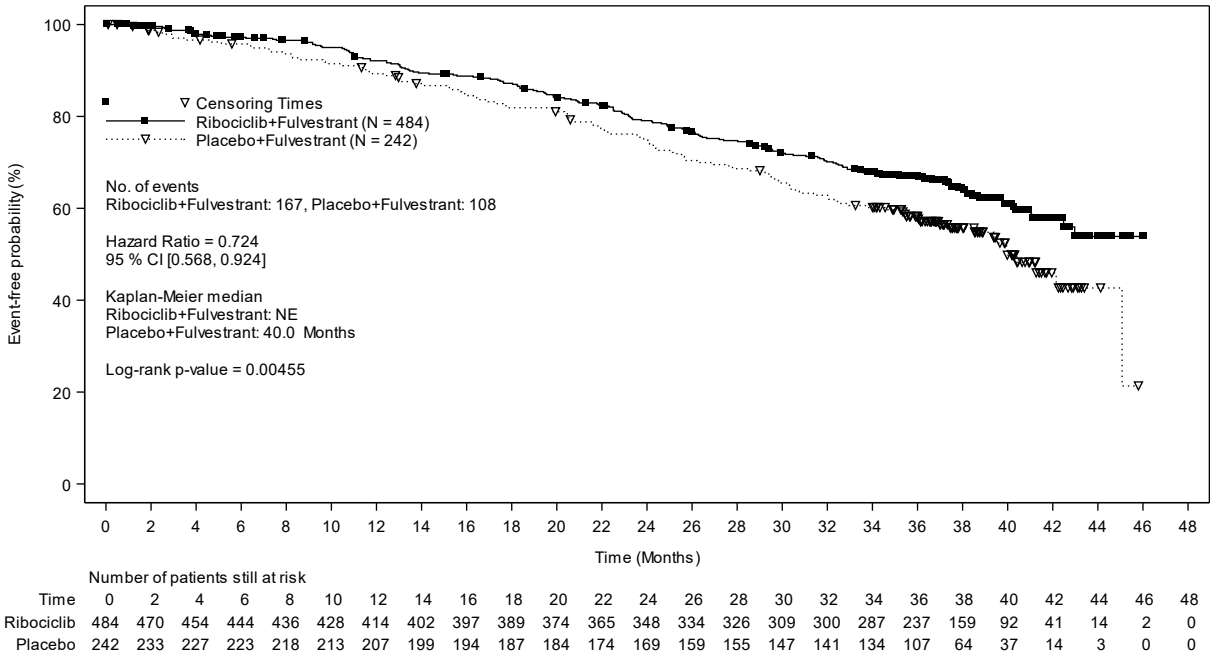


English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
No. of events	N[bre] d'événements
Ribociclib+fulvestrant: 283; placebo+fulvestrant: 193	Ribociclib+fulvestrant : 283; placebo+fulvestrant : 193
Hazard Ratio = 0.587 95 % CI (0.488, 0.705) Kaplan-Meier median	Rapport des risques instantanés = 0,587 IC à 95 % (0,488, 0,705) Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib+fulvestrant: 20.6 months Placebo+fulvestrant: 12.8 months	Ribociclib+fulvestrant : 20,6 mois Placebo+fulvestrant : 12,8 mois
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patients encore à risque
Time	Temps

Analyse finale de la survie globale

Au moment de la deuxième analyse intermédiaire de la SG, le principal objectif secondaire de l'étude avait été atteint, la prolongation de la SG obtenue dans l'ensemble de la population à l'étude étant statistiquement significative (Figure 10) et uniforme dans les sous-groupes de sujets ayant antérieurement subi un traitement endocrinien (Figures 11 et 12) et dans tous les autres sous-groupes.

Figure 10 Étude MONALEESA-3 (F2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier (ensemble complet de données) (à la date butoir du 3 juin 2019)



Number of patients still at risk

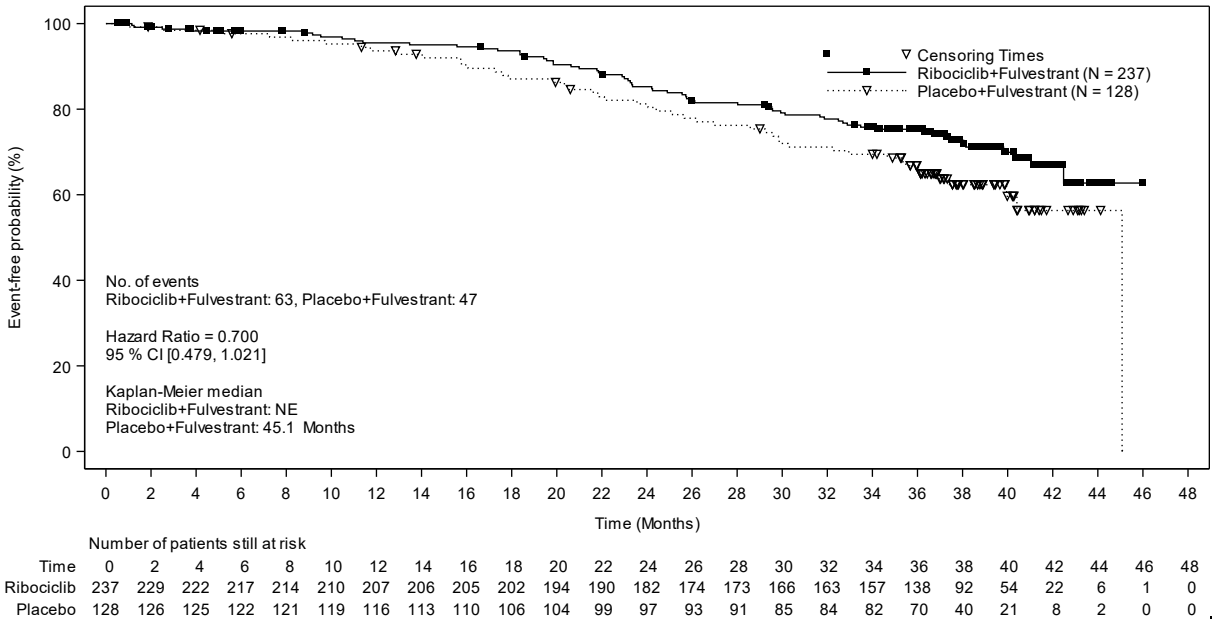
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Ribociclib	484	470	454	444	436	428	414	402	397	389	374	365	348	334	326	309	300	287	237	159	92	41	14	2	0
Placebo	242	233	227	223	218	213	207	199	194	187	184	174	169	159	155	147	141	134	107	64	37	14	3	0	0

English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
No. of events	N[bre] d'événements
Ribociclib+fulvestrant: 167; placebo+fulvestrant: 108	Ribociclib+fulvestrant : 167; placebo+fulvestrant : 108
Hazard Ratio = 0.724 95 % CI (0.568, 0.924) Kaplan-Meier median	Rapport des risques instantanés = 0,724 IC à 95 % (0,568, 0,924) Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib+fulvestrant: NE Placebo+fulvestrant: 40.0 months	Ribociclib+fulvestrant : N.E. Placebo+fulvestrant : 40,0 mois
Valeur de *p* (Mantel-Haenszel) = 0.00455	Valeur de *p* (Mantel-Haenszel) = 0,00455
Time (Months)	Mois écoulés

Number of patients still at risk	Nombre de patients encore à risque
Time	Temps

Le test de Mantel-Haenszel et le modèle de Cox ont été appliqués après stratification en fonction de la présence ou de l'absence de métastases pulmonaires ou hépatiques, des antécédents de chimiothérapie opposée à une maladie avancée et du traitement endocrinien administré en association, les données ayant été recueillies à l'aide d'un système de réponse interactif.
La valeur de p a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel unilatéral, puis comparée au seuil établi à 0,01129 au moyen de la méthode Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) à titre de fonction de dépense du risque alpha pour un seuil de signification global de 0,025.

Figure 11 Étude MONALEESA-3 (F2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier tracée pour les sujets traités en première intention[1] (ensemble complet de données) (à la date butoir du 3 juin 2019)



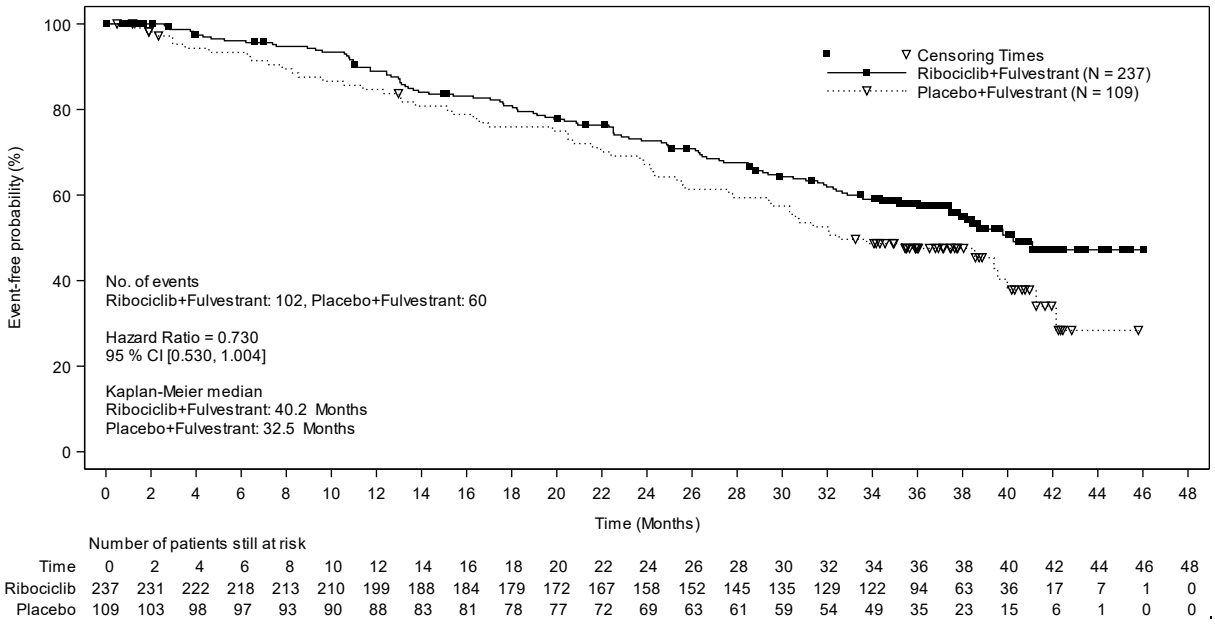
English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
No. of events	N[bre] d'événements
Ribociclib+fulvestrant: 63; placebo+fulvestrant: 47	Ribociclib+fulvestrant : 63; placebo+fulvestrant : 47
Hazard Ratio = 0.700 95 % CI (0.479, 1.021) Kaplan-Meier median	Rapport des risques instantanés = 0,700 IC à 95 % (0, 479, 1,021) Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib+fulvestrant: NE	Ribociclib+fulvestrant : N.E.

Placebo+fulvestrant: 45.1 months	Placebo+fulvestrant : 45,1 mois
Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patients encore à risque
Time	Temps

Le rapport des risques instantané a été calculé au moyen d'un modèle de Cox non stratifié.

[1]Traitement de première intention = cancer du sein avancé nouvellement diagnostiqué (de novo) ou récidive de la maladie survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, mais sans traitement opposé à une maladie avancée ou métastatique.

Figure 12 Étude MONALEESA-3 (F2301) - Courbe de la SG de Kaplan-Meier tracée pour les sujets traités en deuxième intention ou présentant une récidive précoce[1] (ensemble complet de données) (à la date butoir du 3 juin 2019)



English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
No. of events	N[bre] d'événements
Ribociclib+fulvestrant: 102; placebo+fulvestrant: 60	Ribociclib+fulvestrant : 102; placebo+fulvestrant : 60
Hazard Ratio = 0.730 95 % CI (0.530, 1.004) Kaplan-Meier median	Rapport des risques instantanés = 0,730 IC à 95 % (0, 530, 1,004) Médiane (Kaplan-Meier)
Ribociclib+fulvestrant: 40.2 months Placebo+fulvestrant: 32.5 months	Ribociclib+fulvestrant : 40,2 mois Placebo+fulvestrant : 32,5 mois

Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patients encore à risque
Time	Temps

Le rapport des risques instantané a été calculé au moyen d'un modèle de Cox non stratifié.

[1]Traitement de deuxième intention ou récidive précoce = cas de récidive de la maladie survenue pas plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, mais sans traitement opposé à une maladie avancée ou métastatique (récidive précoce), cas de récidive survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néo-adjuvant ou adjuvant, suivie de l'évolution de la maladie après un traitement endocrinien dirigé contre une maladie avancée ou métastatique, ou cas de cancer du sein avancé ou métastatique au moment du diagnostic, qui a évolué après un traitement endocrinien dirigé contre une maladie avancée, mais sans traitement néo-adjuvant ou adjuvant préalable opposé à une maladie débutante.

De plus, dans l'ensemble de la population à l'étude, le temps écoulé avant le recours au traitement suivant ou le décès (SSP2) a été plus long chez les sujets traités par KISQALI que chez les témoins ayant reçu le placebo (RRI : 0,670; IC à 95 % : de 0,542 à 0,830). La SSP2 médiane s'est chiffrée à 39,8 mois (IC à 95 % : de 32,5 à NE) chez les sujets traités par KISQALI et à 29,4 mois (IC à 95 % : de 24,1 à 33,1) dans le groupe témoin.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

L'étude A2103 était une étude à répartition aléatoire, menée dans un seul centre, en mode ouvert et avec permutation, visant à évaluer la bioéquivalence d'une nouvelle préparation de ribociclib sous forme de comprimés à des capsules de ribociclib, ainsi que l'effet des aliments suivant une dose unique de 600 mg administrée par voie orale à des sujets sains.

Tableau 23. Étude A2103

Ribociclib (3 comprimés à 200 mg) À partir des données mesurées				
			Moyenne géométrique	
Paramètre	**Épreuve**	**Référence**	**Rapport des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance à 90 % (extrêmes)**
ASC_T (h•ng/mL)	10 600 n = 31	10 600 n = 31	1	0,881 et 1,14
ASC_I (h•ng/mL)	10 800 n = 31	11 500 n = 30	0,937	0,885 et 0,991
C_{MAX}	601	596	1,01	0,869 et 1,17

(ng/mL)	n = 31	n = 31		
Tmax (h)	3 n = 31	3 n = 31	0	-4 et 3

Médicament de référence : 600 mg de LEE011 en capsule; médicament à l'épreuve : 600 mg de LEE011 en comprimé.
- Modèle à effets linéaires de paramètres pharmacocinétiques traités par transformation logarithmique, ayant le traitement, la période et la séquence des traitements comme effets fixes, et les sujets classés dans chaque séquence de traitement comme effet aléatoire.
- n = nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'est manquante
- $AUC_T = AUC_{last}$
- Analyse portant sur les paramètres pharmacocinétiques traités par transformation logarithmique, suivie de transformation inverse en vue d'obtenir une moyenne géométrique corrigée, un rapport de moyennes géométriques et un IC à 90 %.
- Tmax : valeur médiane présentée dans la colonne « Épreuve » et « Référence », écart médian, dans la colonne « Rapport des moyennes géométriques », et valeurs minimales et maximales, dans celle des IC à 90 %.
- Source : Tableau 14.2-1.1a

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Dans le cadre des épreuves biochimiques, le ribociclib inhibe les complexes enzymatiques CDK4-cycline D1 et CDK6-cycline D3, la concentration inhibitrice moyenne (CI50) s'établissant respectivement à 0,01 (4,3 ng/mL) et 0,039 µM (16,9 ng/mL). Dans une série de kinases sérine/thréonine et de tyrosine kinases, l'inhibition des complexes CDK4-D1 ou CDK6-D3 était sélective, le ribociclib s'est révélé inactif (CI50 > 10 µM) sur 34 autres kinases sérine/thréonine et tyrosine kinases et son activité dirigée contre Aurora A, HER1 et LCK a été faible (CI50 de 2,0, 9,0 et 7,7 µM, respectivement). Ces résultats appuient la relative inactivité du ribociclib sur les kinases autres que la CDK4 et la CDK6.

Le ribociclib s'est révélé un inhibiteur puissant de la prolifération cellulaire dans une vaste gamme de lignées de cellules cancéreuses. La présence d'une protéine Rb fonctionnelle était requise pour qu'il y ait inhibition de la prolifération cellulaire. Les lignées de cellules cancéreuses porteuses d'aberrations génétiques dans les voies de signalisation de CDK4 et de CDK6 étaient particulièrement vulnérables aux effets antiprolifératrices du ribociclib. Dans la lignée de cellules Jeko-1 de lymphome du manteau contenant une translation touchant le gène CCND1 (codant pour la cycline D1), la CI50 relative à l'inhibition de la prolifération cellulaire par le ribociclib s'établissait à 0,080 µM, alors que les CI50 de l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb et de l'arrêt de la phase G1 étaient de 0,180 et de 0,100 µM, respectivement. Les CI50 de la phosphorylation de la protéine Rb cible, les épreuves sur les cycles cellulaires et la prolifération sont similaires et étayent le lien étroit entre la phosphorylation de la protéine Rb et la transition de la phase G1 à S, l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb

entraînant l'arrêt de la phase G1 dans les cellules. Le principal mode d'inhibition de la prolifération cellulaire était l'arrêt de la croissance; aucune mort cellulaire significative n'a été observée. Dans les cellules Jeko-1, les métabolites M4 (LEQ803) et M13 (CCI28) se sont révélés des inhibiteurs moins puissants que le ribociclib, l'arrêt de la phase G1 survenant à une CI50 > 13 fois supérieure à celle du ribociclib.

Le ribociclib a été mis à l'essai sur une série de 47 lignées de cellules de tumeurs mammaires dont l'expression de RE est connue. Les lignées RE+ à phénotype luminal ont été les plus sensibles au ribociclib, la CI50 étant inférieure à 1 µM pour 16 de ces 18 lignées cellulaires, alors qu'elle a été supérieure à 1 µM pour la majorité (21 sur 29) des lignés cellulaires RE-.

Dans un modèle de xénogreffe MCF7 tumorale mammaire RE+ humaine chez la souris immunodéprimée, l'administration par voie orale du ribociclib à raison de 75 mg/kg 1 fois par jour en monothérapie a entraîné une exposition à peu près similaire à celle observée avec une dose quotidienne de 400 mg à 600 mg chez l'humain. Le ribociclib a entraîné la régression de la tumeur avec un effet minime sur le poids corporel. Dans un modèle de xénogreffe de tumeurs mammaires RE+ prélevées chez des patientes (PDX191) appliqué à des souris immunodéprimées, l'emploi du ribociclib à raison de 75 mg/kg/jour a occasionné une inhibition de la croissance tumorale corrélée avec l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb.

L'efficacité antitumorale du ribociclib et du létrozole a été évaluée chez des souris immunodéprimées dans un modèle de xénogreffe de tumeur mammaire RE+ primitive prélevée chez une patiente dont la sensibilité au létrozole était connue. L'association du ribociclib en dose de 75 mg/kg et du létrozole en dose de 2,5 mg/kg, tous deux pris par voie orale tous les jours durant 55 jours, s'est traduite par une plus grande inhibition de la croissance tumorale que l'emploi de l'un ou l'autre de ces agents seuls. L'association du ribociclib et du létrozole a eu une activité antitumorale significativement plus grande du point de vue statistique et a entraîné l'inhibition complète de la croissance tumorale, dans 2 des 10 cas de régression partielle et 2 des 10 cas de régression complète. De plus, la croissance tumorale a mis du temps à reprendre après l'arrêt du traitement.

Données pharmacodynamiques secondaires

L'activité du ribociclib et du LEQ803 sur d'autres protéines que la cible prévue a été évaluée respectivement sur 147 et 144 récepteurs couplés à une protéine G, transporteurs, canaux ioniques, récepteurs nucléaires et enzymes.

On a constaté l'activité du ribociclib sur la phosphodiestérase 4d (PDE4d; CI50 de 0,59 µM; n = 2), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de rat (CI50 de 6,3 µM, n = 2), le récepteur de l'orexine de type 2 (inhibition de 70 % à 10 µM) et le récepteur de l'apeline (inhibition de 54 % à 10 µM). Les CI50 n'ont pas été établies dans le cas des deux derniers récepteurs.

On a constaté l'activité du LEQ803 sur la PDE4d (CI50 de 0,6 µM), le canal sérotoninergique de type 3 (CI50 de 2,63 µM), le canal neuronal nicotinique alpha 2 (CI50 de 5,7 µM), le récepteur cannabinoïde CB1 (CI50 de 28 µM), le récepteur périphérique de l'imidazoline I2 de rat (inhibition de 71 % à 10 µM), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de lapin (inhibition de 84 % à 10 µM) et le site de liaison 2 du canal sodique de cerveau de rat (inhibition de 70 % à 10 µM). Les CI50 n'ont pas été établies dans le cas des trois dernières cibles.

Après l'administration de la dose recommandée de 600 mg, la Cmax libre clinique de ribociclib est de 1,2 µM, celle du LEQ803 étant de 0,03 µM.

Comme le ribociclib pris par voie orale ou injecté par voie carotidienne ne traverse pas la barrière hématoencéphalique du rat, la survenue chez l'humain d'effets à médiation centrale découlant d'interactions avec des cibles exprimées dans le système nerveux central (protéine VMAT-2, PDE4d, canal sérotoninergique de type 3, site de liaison 2 du canal sodique de cerveau de rat, canal neuronal nicotinique alpha 2, récepteur de l'orexine de type 2 et récepteur cannabinoïde CB1) est peu probable.

Pharmacologie de l'innocuité

Le ribociclib a entraîné une diminution des courants potassiques hERG dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une CI50 pouvant atteindre 53,0 µM d'après les estimations.

Le ribociclib a entraîné une inhibition des courants sodiques Nav1.5 dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une CI50 de 24 µM.

Le LEQ803, un important métabolite du ribociclib, a entraîné la suppression des courants hERG dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une CI50 de 4,5 µM.

Les études d'innocuité cardiaque in vivo ont permis de constater un allongement de l'intervalle QTc lié à la dose et à la concentration chez des chiens, lors d'une exposition prévisible chez l'humain après l'administration de la dose recommandée de 600 mg. Une augmentation du nombre d'extrasystoles ventriculaires a été observée chez un chien qui a reçu une dose unique de 100 mg/kg par voie orale (entraînant une exposition environ 5 fois la Cmax clinique).

TOXICOLOGIE

Toxicité du ribociclib pris en doses multiples

La toxicité du ribociclib pris en doses multiples a été caractérisée chez le chien et le rat à des doses pouvant atteindre et comprenant la dose maximale tolérée. Chez le chien, une diminution du poids corporel, des vomissements et une toxicité hépatobiliaire grave sont survenus aux doses de 25 et de 20 mg/kg/jour au cours d'études de 2 et de 4 semaines. Chez le rat, 2 décès potentiellement liés au ribociclib ont été observés chez des mâles après ≥ 17 semaines d'administration du médicament à raison de 150 mg/kg/jour. Les deux animaux présentaient une respiration irrégulière, et une augmentation des infiltrats alvéolaires de macrophages a été observée à l'examen microscopique.

Des baisses légères à modérées du nombre d'érythrocytes et de leucocytes circulants corrélées à une hypocellularité de la moelle osseuse et à des atteintes du tissu lymphoïde (atrophie/déplétion lymphocytaire) ont été observées chez le chien et le rat au cours d'études de 2 à 27 semaines chez le rat et de 2 à 39 semaines chez le chien. Ces modifications, de même que des observations touchant la muqueuse intestinale (atrophie), la peau (atrophie) et le tissu osseux (diminution de l'ostéoformation) signalées chez le chien au cours des études de 2 et de 4 semaines, sont considérées comme liées au mode d'action pharmacologique du médicament. Elles étaient réversibles ou partiellement réversibles dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Des modifications testiculaires comprenant la dégénérescence des tubules séminifères, ainsi que des effets secondaires touchant l'épididyme comprenant la réduction du sperme luminal, la présence de débris cellulaires dans la lumière épididymaire et la vacuolisation épithéliale, ont été relevés chez le rat et le chien. Au cours d'études de 15 et de 27 semaines chez le rat, la dose sans effet nocif observé (DSENO) s'établissait à 25 mg/kg/jour, alors que lors des études de 15 et de 39 semaines chez le chien,

aucune DSENO n'a été établie (≤ 1 mg/kg/jour). Après une période de retrait thérapeutique de 4 semaines, les modifications observées évoquaient un rétablissement partiel. Étant donné la longueur du cycle de spermatogenèse, la période de retrait thérapeutique n'était pas assez longue pour obtenir un rétablissement complet.

Des modifications rénales, notamment la dégénérescence et la régénération concomitantes des cellules de l'épithélium tubulaire, ont été notées chez des rats mâles uniquement aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour au cours des études de 15 et de 27 semaines. Une vacuolisation de l'épithélium des canaux biliaires a été relevée chez les mâles à la dose de 150 mg/kg/jour après 4 et 15 semaines, de même que chez les mâles aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour et chez les femelles à la dose de 300 mg/kg/jour après 27 semaines. Une augmentation de la fréquence et de la gravité des infiltrats alvéolaires de macrophages dans les poumons a été observée chez les mâles aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour au cours de l'étude de 4 semaines, à la dose de 150 mg/kg/jour lors de l'étude de 15 semaines et aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour durant l'étude de 27 semaines, de même que chez les femelles, à la dose de 300 mg/kg/jour lors de cette dernière étude. Les modifications touchant le rein, les canaux biliaires et le poumon ont été réversibles après une période de retrait thérapeutique de 4 semaines.

Chez le rat, la pathogenèse de la toxicité touchant les canaux biliaires, de l'histiocytose des ganglions lymphatiques et des infiltrats pulmonaires de macrophages serait attribuable à la phospholipidose. Le foie, les canaux biliaires et la vésicule biliaire ont également été désignés comme des organes cibles des effets toxiques du ribociclib chez le chien. Les manifestations observées chez le chien comprennent des altérations prolifératives, la cholestase, des calculs biliaires de type sable et une bile épaisse. Les altérations prolifératives touchant les canaux biliaires intrahépatiques et extrahépatiques pourraient être évocatrices d'une irritation secondaire à l'excrétion du ribociclib ou de ses métabolites par voie biliaire. Les données relatives au bilan de masse chez le rat et le chien montrent que la plus grande partie de la radioactivité liée au ribociclib est éliminée par métabolisme, en faisant intervenir la biotransformation hépatique et l'excrétion biliaire.

Au cours des études sur l'administration de doses multiples chez le rat et le chien, l'exposition au ribociclib à la dose maximale pouvant être employée était généralement inférieure ou semblable à l'exposition chez les patients à la dose maximale recommandée chez l'humain. Par conséquent, même dans le cas des résultats pour lesquels des DSENO ont été établies, l'exposition au ribociclib était inférieure à l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et la fertilité

La fertilité n'a pas été évaluée chez le rat mâle. Cependant, les études de toxicité générale sur le ribociclib ont clairement établi que les testicules sont des tissus cibles chez le rat et le chien (voir Toxicité du ribociclib pris en doses multiples) et qu'il faut s'attendre à observer une diminution de la fertilité ou une infertilité chez les mâles.

Lors d'une étude de fertilité menée chez la rate, l'administration de ribociclib à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour (soit une exposition clinique équivalant à 0,6 fois celle obtenue chez des patients recevant la dose maximale recommandée de 600 mg/jour, d'après l'ASC) n'a pas nui à la fonction de reproduction, à la fertilité ni aux premiers stades du développement embryonnaire.

Dans le cadre d'études portant sur le développement embryonnaire et fœtal, des rates et des lapines gestantes ont reçu du ribociclib par gavage en dose atteignant 1000 et 60 mg/kg/jour, respectivement, durant la période de l'organogenèse.

Chez les rates, la dose de 1000 mg/kg/jour était mortelle pour les mères et entraînait une mortalité embryo-fœtale. À la dose de 300 mg/kg/jour, une légère tendance à la baisse non défavorable du gain de poids maternel et à la survenue d'effets toxiques pour les fœtus (faible poids des fœtus accompagné d'altérations osseuses) a été jugée transitoire et/ou liée au plus faible poids des fœtus. Les doses de 50 ou 300 mg/kg/jour n'ont pas entraîné de mortalité embryo-fœtale ou d'effet indésirable sur la morphologie des fœtus. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mères a été fixée à 300 mg/kg/jour. La dose sans effet observé (DSEO) sur le développement embryo-fœtal a été fixée à 50 mg/kg/jour.

Chez les lapines, les doses de 30 et de 60 mg/kg/jour ont eu des effets indésirables sur le développement embryo-fœtal, comme en témoignait la fréquence plus élevée d'anomalies fœtales (malformations et variantes externes, viscérales et osseuses), et sur la croissance des fœtus (poids plus faible). Parmi les observations figuraient la petite taille des lobes pulmonaires, la présence d'un vaisseau surnuméraire sur l'arche aortique, une hernie hiatale, l'absence de lobe accessoire ou la fusion (partielle) de lobes pulmonaires et la petite taille du lobe accessoire (aux doses de 30 et de 60 mg/kg), la présence d'une 13e côte surnuméraire ou rudimentaire, la déformation de l'os hyoïde et la diminution du nombre de phalanges dans le pouce. On n'a pas observé de mortalité embryo-fœtale. La DSEO chez les mères a été fixée à 30 mg/kg/jour et celle sur le développement embryo-fœtal a été fixée à 10 mg/kg/jour.

Après l'administration des doses de 300 mg/kg/jour aux rates et de 30 mg/kg/jour aux lapines, l'exposition générale maternelle (ASC) était plus faible et 1,5 fois plus élevée que l'exposition observée chez l'humain après l'administration de la plus forte dose recommandée, de 600 mg/jour. Chez l'animal et l'humain, les marges d'exposition aux doses sans effet toxique embryo-fœtal étaient bien inférieures aux concentrations thérapeutiques chez les deux espèces.

Après l'administration d'une dose unique de 50 mg/kg à des rates lactantes, l'exposition au ribociclib a été 3,56 fois plus élevée dans le lait que dans le plasma maternel.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérigène du ribociclib a été évalué dans le cadre d'une étude de 2 ans menée chez des rats.

L'administration du ribociclib par voie orale pendant 2 ans a augmenté l'incidence des adénocarcinomes épithéliaux de l'endomètre et l'incidence d'hyperplasie glandulaire et squameuse de l'utérus ou du col utérin chez les femelles ayant reçu des doses ≥ 300 mg/kg/jour, de même que l'incidence des tumeurs folliculaires de la thyroïde chez les mâles ayant reçu une dose de 50 mg/kg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (ASC0-24h) chez les rats femelles et mâles ayant subi des modifications néoplasiques correspondait respectivement à 1,2 et à 1,4 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 600 mg/jour. Par ailleurs, l'exposition moyenne à l'état d'équilibre (ASC0-24h) chez les rats femelles et mâles ayant subi des modifications néoplasiques correspondait respectivement à 2,2 et à 2,5 fois l'exposition chez l'humain à une dose de 400 mg/jour.

Les modifications non néoplasiques observées ont été des foyers d'hépatocytes (cellules basophiles et claires) altérés et une hyperplasie des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) chez les mâles ayant reçu des doses ≥ 5 mg/kg/jour et de 50 mg/kg/jour, respectivement. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (ASC0-24h) était respectivement inférieure et 1,4 fois supérieure à celle observée

chez l'humain à la dose recommandée de 600 mg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (ASC0-24h) était respectivement inférieure et 2,5 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 400 mg/jour.

Les effets sur l'utérus ou le col utérin et sur les cellules de Leydig pourraient être liés à une hypoprolactinémie prolongée secondaire à l'inhibition de la CDK4 de la fonction des cellules lactotropes dans l'hypophyse, modifiant ainsi l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

L'induction d'enzymes microsomiques hépatiques propres aux rongeurs et/ou un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculo-thyroïdien secondaire à une hypoprolactinémie persistante pourraient expliquer les anomalies de la thyroïde chez les mâles.

Toute augmentation du rapport œstrogène-progestérone chez l'humain qui résulterait de ce mécanisme serait compensée par l'action inhibitrice d'un traitement concomitant par un antiœstrogène sur la synthèse des œstrogènes, étant donné que chez l'humain, KISQALI est indiqué en association avec des agents visant à abaisser la concentration d'œstrogènes.

Compte tenu des différences marquées entre les rongeurs et les humains au chapitre de la synthèse et du rôle de la prolactine, les répercussions de l'inhibition de la CKD4 dans ce contexte ne sont pas clairement établies.

Génotoxicité

Le ribociclib s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène durant les essais in vitro portant sur des bactéries et des cellules de mammifères, menés avec ou sans activation métabolique et durant une étude in vivo menée chez le rat.

Phototoxicité

Il est établi que le ribociclib absorbe les rayons UVB et UVA. Le ribociclib s'est toutefois révélé dépourvu de pouvoir photosensibilisant notable dans le cadre d'un essai de phototoxicité in vitro. Le risque de photosensibilisation attribuable à l'emploi du ribociclib est jugé faible.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]KISQALI[MD]

comprimés de ribociclib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **KISQALI[MD]** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KISQALI**.

Il se peut que votre cancer du sein soit traité au moyen de **KISQALI** en association avec un autre médicament (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant). Lisez également le feuillet Renseignements destinés aux patients qui reçoivent ces médicaments.

Mises en garde et précautions importantes

KISQALI ne doit être prescrit et employé que sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement médicamenteux du cancer.

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez les personnes qui prennent KISQALI :

- **Troubles cardiaques :** douleur ou malaise à la poitrine, palpitations cardiaques, battements cardiaques rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, perte de conscience, mort subite
- **Troubles du foie :** démangeaisons, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit
- **Diminution du nombre de globules blancs dans le sang :** fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux ou autres signes d'infection

Pour quoi KISQALI est-il utilisé ?

KISQALI est utilisé chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres parties du corps. Le cancer du sein doit exprimer des récepteurs hormonaux, mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. KISQALI doit être employé en association avec :

- Un inhibiteur de l'aromatase, classe d'agents utilisée comme première hormonothérapie chez les femmes et les hommes. Les patients doivent également prendre un médicament pour réduire la quantité d'œstrogènes (pour les femmes non ménopausées) ou de testostérone (pour les hommes).
- Le fulvestrant, qui est employé comme première hormonothérapie ou lorsque les autres traitements de ce type sont inefficaces. Les patientes doivent être ménopausées pour recevoir KISQALI avec du fulvestrant.

Comment KISQALI agit-il?

KISQALI fait partie d'une famille de médicaments appelés inhibiteurs de kinases. Ces médicaments agissent en freinant la division et la croissance des cellules cancéreuses. KISQALI doit être employé avec

un inhibiteur de l'aromatase ou avec du fulvestrant. Lorsqu'il est administré avec l'un de ces médicaments, KISQALI peut ralentir la croissance et la propagation des cellules du cancer du sein.

Quels sont les ingrédients de KISQALI?

Ingrédient médicinal : succinate de ribociclib.
Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), cellulose microcristalline, crospovidone (type A), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane (E171), gomme de xanthane, hydroxypropylcellulose de basse substitution, lécithine (soya) (E322), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium et talc.

KISQALI est disponible sous les formes posologiques suivantes : Comprimés; 200 mg ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

Ne prenez pas KISQALI si :

- vous êtes allergique au succinate de ribociclib ou à tout autre ingrédient de KISQALI;
- vous avez de graves problèmes cardiaques, notamment une maladie appelée syndrome du QT long congénital.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KISQALI, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez de la fièvre, un mal de gorge ou des ulcères buccaux en raison d'une infection (signes d'un faible taux de globules blancs).
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins.
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes cardiaques comme des battements, une fréquence ou un rythme cardiaques irréguliers, ou des taux faibles de potassium, de magnésium, de calcium ou de phosphore dans le sang.
- avez des antécédents familiaux de mort subite causée par un arrêt cardiaque.
- êtes déshydratée et souffrez de vomissements excessifs ou d'un trouble alimentaire.
- souffrez d'un diabète.
- êtes atteinte d'une maladie appelée « neuropathie autonome » qui cause des problèmes de tension artérielle, de fréquence cardiaque, de transpiration, d'incontinence urinaire et anale, et de digestion.
- prenez des médicaments ou des suppléments.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement et fertilité

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou pourriez le devenir, vous devrez en discuter avec votre médecin parce que le traitement par KISQALI pourrait comporter des risques particuliers.
- Il vous faudra éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par KISQALI parce que ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir, votre médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous commenciez à prendre KISQALI.

- Si vous êtes apte à procréer, vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée de votre traitement par KISQALI et pendant au moins 21 jours après avoir pris votre dernière dose de ce médicament. Consultez votre médecin au sujet des moyens contraceptifs à votre disposition.
- Vous devez vous abstenir d'allaiter pendant votre traitement par KISQALI et pendant 21 jours après avoir pris votre dernière dose de ce médicament.

Fertilité chez l'homme

- KISQALI est susceptible de réduire la fertilité chez les patients de sexe masculin, ce qui peut affecter vos possibilités d'avoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé si cela vous pose un problème.

Conduite automobile et utilisation de machines : KISQALI peut entraîner de la fatigue et provoquer une perte de conscience. Par conséquent, faites preuve de prudence si vous devez prendre le volant ou utiliser des machines pendant que vous prenez KISQALI.

Au cours du traitement par KISQALI, informez votre médecin sans tarder si :

- vous vous sentez faible et avez de la fièvre, des frissons et des infections fréquentes accompagnées de signes comme le mal de gorge ou les ulcères buccaux. Cela pourrait être dû à un faible taux de globules blancs;
- vous ressentez de la fatigue et avez des démangeaisons, la peau jaune, des nausées, des vomissements, le blanc des yeux jaune, une perte d'appétit, une douleur au ventre, une urine foncée ou brune ou des saignements ou des bleus plus fréquents qu'en temps normal. Ce pourrait être des signes de problème de foie;
- vous avez une douleur ou un inconfort à la poitrine, des battements de cœur plus rapides ou plus lents, des palpitations, les lèvres bleues, une sensation de tête légère, des étourdissements ou une perte de conscience, si vous avez du mal à respirer ou si votre peau ou vos jambes enflent. Ce pourrait être des signes de problème de cœur;
- vous avez du mal à respirer, de la toux ou si vous êtes essoufflée. Si de tels symptômes apparaissent ou s'aggravent, informez-en votre médecin immédiatement. Ils pourraient être les signes de problèmes graves aux poumons (pneumonite/pneumopathie interstitielle) qui pourraient vous être fatals.
- vous présentez n'importe quelle combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, forte fièvre, symptômes rappelant ceux de la grippe et enflure des ganglions lymphatiques (signes d'une réaction cutanée grave). **Si vous présentez de nouveaux symptômes ou si vos symptômes s'aggravent, avisez immédiatement votre médecin.**

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

KISQALI ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KISQALI :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, notamment les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B et le posaconazole, ou certains médicaments utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes, comme la télithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la pentamidine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la malaria comme la quinine et la chloroquine;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida, comme le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le télaprévir et l'éfavirenz;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie ou les convulsions (antiépileptiques/anticonvulsivants), comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampine et le midazolam;
- le millepertuis (aussi appelé Hypericum perforatum), un produit naturel utilisé pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé;
- certains médicaments qui servent à traiter les troubles du rythme cardiaque, par exemple l'amiodarone, le disopyramide, le procaïnamide, la quinidine, le sotalol, la dronédarone, la flécaïnide et la propafénone;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme l'ivabradine, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha2-adrénergiques, les inhibiteurs de canaux If et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate;
- certains médicaments qui servent à traiter la hausse de la tension artérielle, comme le vérapamil, les diurétiques de l'anse, le thiazide et d'autres diurétiques (« médicaments qui font uriner »);
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, comme l'olanzapine, la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol et la ziprasidone;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine, l'amitriptyline, l'imipramine et la maprotiline;
- certains médicaments qui servent à traiter les migraines, comme la dihydroergotamine et l'ergotamine;
- certains anesthésiques utilisés lors d'interventions chirurgicales et des médicaments contre la douleur, comme l'alfentanil, le fentanyl et la méthadone;
- certains médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire chez les personnes qui ont subi une greffe d'organe, comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments qui servent à traiter le cancer, comme l'ondansétron, le sunitinib, le nilotinib, le céritinib, le vandétanib, le trioxyde de diarsenic et le vorinostat;
- certains médicaments qui servent à traiter des problèmes respiratoires (l'asthme), comme le salmétérol et le formotérol;
- la dompéridone, utilisée pour augmenter la production de lait chez les femmes qui allaitent;
- l'anagrélide, utilisé pour traiter les taux élevés de plaquettes sanguines;
- les corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'enflure et inhiber le système immunitaire;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), utilisés pour traiter les brûlures d'estomac;
- les laxatifs et les lavements.
- Évitez de consommer des pamplemousses et du jus de pamplemousse pendant le traitement par KISQALI.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr que les médicaments que vous prenez font partie de la liste ci-dessus.

Vous devez également informer votre professionnel de la santé de tout nouveau médicament qui vous est prescrit pendant que vous prenez KISQALI.

Comment prendre KISQALI :

Prenez KISQALI en suivant à la lettre la prescription de votre médecin. Votre médecin ou votre pharmacien vous dira combien de comprimés vous devez prendre en plus des autres médicaments et quels jours les prendre. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne modifiez pas la dose ni le schéma d'administration de KISQALI sans en avoir parlé à votre médecin.

Ne dépassez pas la dose prescrite par votre médecin.

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez KISQALI. Cela peut augmenter la quantité de KISQALI dans la circulation sanguine et influencer la manière dont agit KISQALI.

- Vous devrez prendre KISQALI une fois par jour pendant 21 jours consécutifs. Ensuite, vous cesserez de le prendre pendant 7 jours.
- Prendre KISQALI **à la même heure du jour** vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez prendre votre médicament. Il est préférable de prendre KISQALI le matin.
- Les comprimés KISQALI doivent être **avalés entiers** (ils ne doivent pas être croqués, écrasés, ni coupés avant d'être avalés). Il faut éviter d'ingérer un comprimé cassé, fissuré ou non intact.
- Les comprimés KISQALI peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Il est très important de suivre les conseils de votre professionnel de la santé. Si vous présentez des effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre moins de médicament, de sauter une dose ou de cesser le traitement.

Dose habituelle :

600 mg administrés par voie orale (3 comprimés dosés à 200 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

Continuez de prendre KISQALI tant et aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous indique de le faire. KISQALI doit être pris longtemps, possiblement durant plusieurs mois ou années. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet souhaité.

L'arrêt du traitement par KISQALI peut aggraver votre état. N'arrêtez pas de prendre KISQALI à moins que votre professionnel de la santé vous demande de le faire.

Si vous avez la moindre question au sujet de l'utilisation de KISQALI, consultez votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KISQALI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose ou si vous vomissez après avoir pris une dose, ne la prenez pas ce jour-là. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Attendez plutôt le moment de la prochaine dose et prenez la dose habituelle qui vous a été prescrite.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KISQALI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KISQALI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains effets secondaires sont très fréquents.

- Douleur : abdominale, dos, cou, tête
- Constipation
- Toux
- Déshydratation
- Diarrhée
- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Fièvre
- Perte ou raréfaction des cheveux et des poils
- Maux de tête
- Démangeaisons
- Ulcères dans la bouche accompagnés d'inflammation des gencives
- Nausées, vomissements
- Éruption cutanée
- Diminution de l'appétit
- Essoufflement, difficulté à respirer
- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds
- Fatigue
- Difficulté à dormir
- Dérangement d'estomac, indigestion
- Faiblesse
- Sensation de perdre l'équilibre
- Sécheresse des yeux, de la bouche ou de la peau
- Décoloration de la peau par plaques (vitiligo)
- Rougeur de la peau
- Mal de gorge
- Goût étrange dans la bouche
- Yeux : Larmoiement; vision embrouillée, irritation oculaire, enflement et rougeur sous la paupière (conjonctivite)
- Infections

KISQALI peut entraîner des anomalies des résultats d'analyses sanguines et des modifications des signaux électriques du cœur. Votre professionnel de la santé vous fera subir divers examens et analyses avant et pendant votre traitement. Si les résultats sont anormaux, il vous dira si vous avez besoin d'un traitement ou non.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		**√**	
Gastro-entérite (infection de l'estomac et des intestins) : douleur abdominale, diarrhée, nausées et vomissements			**√**
Problèmes de foie : démangeaisons, coloration jaune de la peau, nausées, vomissements, coloration jaune du blanc des yeux, perte d'appétit, douleur au ventre, urine foncée ou brune, ou saignements ou bleus plus fréquents qu'en temps normal			**√**
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine en respirant ou en toussant, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et grands frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement			**√**
Infection des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, présence de sang dans l'urine, envie fréquente d'uriner		**√**	
COURANT			
Dépression (sentiments de tristesse ou de désespoir qui durent longtemps)		**√**	
Pertes de conscience (syncope)			**√**
Neutropénie fébrile : (baisse du nombre de globules blancs avec mal de gorge ou			**√**

ulcères buccaux accompagnés d'un seul épisode de fièvre au cours duquel la température corporelle dépasse 38,3 °C [ou] d'une fièvre au cours de laquelle la température corporelle est supérieure à 38 °C pendant plus d'une heure, avec ou sans infection)			
Problèmes cardiaques : douleur ou malaise à la poitrine, palpitations, battements cardiaques anormalement rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, perte de conscience, mort subite			**√**
Infections des voies respiratoires : écoulement nasal ou nez bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, douleurs corporelles, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de malaise général		**√**	
Faibles taux de calcium dans le sang : crampes et spasmes musculaires, engourdissement et sensation de picotement dans les mains, les pieds et le visage			**√**
Faible taux de plaquettes : saignements spontanés ou apparition soudaine de bleus			**√**
Faible taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire			**√**
Vertiges (une sensation d'étourdissements)		**√**	
PEU FRÉQUENT			
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans un poumon) : douleur intense et soudaine à la poitrine et difficulté à respirer, crachats contenant du sang, respiration et battements cardiaques rapides			**√**
Septicémie et choc septique (infection du sang) **:** fièvre ou étourdissements,			**√**

frissons, température corporelle élevée ou très basse, émission d'urine faible ou nulle, hypotension, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Pneumonite/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire) : difficulté à respirer, toux et essoufflement, fièvre, sensation de fatigue			**√**
Réaction cutanée grave pouvant se manifester par une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, forte fièvre, symptômes rappelant ceux de la grippe et enflure des ganglions lymphatiques (nécrolyse épidermique toxique)			**√**

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

- Ne prenez pas KISQALI après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Conservez KISQALI à une température n'excédant pas 30 °C. Gardez le médicament dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.
- Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou a été ouvert.

Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir davantage au sujet de KISQALI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html], le site Web du fabricant http://www.novartis.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision le 14 août 2023

KISQALI est une marque déposée.