

Monographie De Produit
avec Renseignements Destinés aux Patient·e·s

Pr**KISQALI**^{MD}
Comprimés de ribociclib
Pour voie orale
Ribociclib à 200 mg (sous forme de succinate de ribociclib)
Inhibiteur de protéine kinase, antinéoplasique

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

Date d'approbation :
2026-03-12

Numéro de contrôle : 300035

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE ¹ INDICATIONS | 2025-juin |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 2025-juin |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Appareil respiratoire, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Surveillance et examens de laboratoire, Système sanguin et lymphatique | 2025 juin |

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Pédiatrie | 4 |
| 1.2 Gériatrie | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES 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..... | 12 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 13 |
| 5 SURDOSE..... | 13 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 13 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 14 |
| 7.1 Populations particulières..... | 21 |
| 7.1.1 Grossesse..... | 21 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 7.1.2 | Allaitement..... | 21 |
| 7.1.3 | Enfants et adolescents..... | 22 |
| 7.1.4 | Personnes âgées..... | 22 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES..... | 22 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables..... | 22 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 26 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 33 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives..... | 34 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation..... | 39 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 39 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 39 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 40 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 44 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 44 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire | 44 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 44 |
| 10.1 | Mode d'action | 44 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 45 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 47 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 50 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 50 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | | 51 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 51 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 52 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 52 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives..... | 89 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 90 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 90 |
| Renseignements destinés aux patient·e·s | | 97 |

1 INDICATIONS

Cancer du sein au stade précoce

KISQALI^{MD} (comprimés de ribociclib) est indiqué :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein au stade précoce (stade II ou III) exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avec un risque élevé de récurrence.
- chez la femme en préménopause ou en péri-ménopause, ou chez l'homme, l'inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

Cancer du sein avancé ou métastatique

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 péri-ménopause ou ménopausée, ou chez l'homme.
- Chez la femme en préménopause ou en péri-ménopause, 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 Pédiatrie

Pédiatrie (≤ 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans)

Des 2549 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce qui ont reçu KISQALI dans le cadre de l'étude de phase III (étude NATALEE, groupe recevant le ribociclib et un inhibiteur de l'aromatase), 407 (16,0 %) avaient au moins 65 ans.

Des 334 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique 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 patients 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 patients et les patients plus jeunes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient qui le compose. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients atteints d'un syndrome du QT long congénital non traité, dont l'intervalle QTcF initial est ≥ 450 ms, ou qui sont exposés à un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES 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](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance rénale grave (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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 [10.3 Pharmacocinétique](#)).

KISQALI peut être pris avec ou sans nourriture (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Posologie recommandée

Chez la femme en préménopause ou chez l'homme, l'inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) tel que la goséréline, administrée à une dose de 3,6 mg en implant sous-cutané injectable le jour 1 de chaque cycle de 28 jours.

Cancer du sein au stade précoce

La posologie recommandée de KISQALI est de 400 mg (2 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). Le traitement doit durer 3 ans ou jusqu'à ce que la maladie évolue ou que des effets toxiques inacceptables se manifestent.

Dans le cadre d'un traitement du cancer du sein au stade précoce, le traitement endocrinien utilisé en association avec KISQALI est constitué d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) tel que le létrozole, administré à raison de 2,5 mg 1 fois par jour ou de l'anastrozole, administré à raison de 1 mg 1 fois par jour, durant l'ensemble du cycle de 28 jours.

Pour connaître les directives sur la posologie et l'administration du traitement endocrinien concomitant, consulter les renseignements thérapeutiques complets du produit en question.

Cancer du sein avancé ou métastatique

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).

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.

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.

Modification de la dose en raison d'effets indésirables médicamenteux

La prise en charge des effets indésirables médicamenteux 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 médicamenteux

| | KISQALI | |
|--|--------------|----------------------|
| | Posologie | Nombre de comprimés |
| Cancer du sein au stade précoce | | |
| Dose de départ | 400 mg/jour | 2 comprimés à 200 mg |
| Dose réduite | 200 mg/jour* | 1 comprimé à 200 mg |
| Cancer du sein avancé ou métastatique | | |
| Dose de départ | 600 mg/jour | 3 comprimés à 200 mg |

| | KISQALI | |
|------------------------------|--------------|----------------------|
| | Posologie | Nombre de comprimés |
| 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 ¹ 500- < 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. |
| <p>Réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.</p> <p>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.</p> | | | | |
| <p>* Neutropénie de grade 3 accompagnée d'une poussée isolée de fièvre de > 38,3 °C (ou d'une température de 38 °C ou plus persistant plus d'une heure).</p> <p>Grades conformes à la version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p> <p>¹ Nombre absolu de neutrophiles</p> <p>² Limite inférieure de la normale</p> | | | | |

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

| 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 | Grade 1 (> LSN à 3 x LSN) | Grade 2 (> 3 à 5 x LSN) | Grade 3 (> 5 à 20 x LSN) | Grade 4 (> 20 x LSN) |
|---|---|--|---|---------------------------|
| | Pas de modification nécessaire. | <p>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, reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.</p> <p>-----</p> <p>Si état initial* de grade 2 : Ne pas interrompre le traitement.</p> | <p>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.</p> <p>Si l'EI retourne au grade 3, abandonner le traitement.</p> | Abandonner le traitement. |
| Hausse du taux d'ASAT et/ou d'ALAT et hausse de la bilirubinémie totale (en l'absence de cholestase) | 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. | | | |
| <p>Évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | | | | |
| <p>ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale * Initial = mesuré avant la mise en route du traitement Grades conformes à la version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p> | | | | |

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

| Allongement de l'intervalle QTcF* | Cancer du sein au stade précoce | Cancer du sein avancé ou métastatique |
|-----------------------------------|---|--|
| > 480 ms et ≤ 500 ms | Suspendre l'administration de KISQALI et attendre que l'intervalle QTcF redevienne ≤ 480 ms | |
| | Reprendre à la même dose | Reprendre à une dose réduite d'un palier |
| | Si l'intervalle QTcF devient de nouveau >480 ms, suspendre l'administration de KISQALI et attendre qu'il redevienne ≤480 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite d'un palier. | |
| > 500 ms | Suspendre l'administration de KISQALI et attendre que l'intervalle QTcF redevienne ≤480 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite d'un palier. Si l'intervalle QTcF devient de nouveau > 500 ms, abandonner le traitement par KISQALI. | |

Abandonner définitivement le traitement par KISQALI si l'intervalle QTcF est supérieur à 500 ms ou subit des variations de plus de 60 ms par rapport au départ accompagnées de torsades de pointes, d'une tachycardie ventriculaire polymorphe, d'une syncope inexplicée ou de signes ou de symptômes d'arythmie grave.

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

Toujours évaluer la fonction cardiaque au moyen d'un électrocardiogramme (ECG) avant d'entreprendre le traitement.

Refaire un ECG vers le 14^e jour du premier cycle et lorsque l'état clinique le justifie.

Si l'intervalle QTcF s'allonge à un moment ou à un autre pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer des ECG plus fréquemment aux fins de surveillance lorsque le tableau clinique le justifie.

* QTcF : intervalle QT selon la correction de Fridericia.

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. Prodiger 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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

* Avant de reprendre le traitement par KISQALI, il faut sopeser 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. Prodiger 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, reprendre le traitement à dose réduite d'un palier. | Abandonner le traitement. |
| <p>* 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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p> | | | |

Veillez 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, il faut réduire la dose de KISQALI conformément aux consignes du Tableau 7.

Tableau 7 Modification de la dose en cas d'emploi avec des inhibiteurs puissants des CYP3A

| Indication | Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants des CYP3A |
|--|--|
| Cancer du sein au stade précoce | Surveiller l'apparition d'effets indésirables et, au besoin, réduire la dose de KISQALI à 200 mg 1 fois par jour |
| Cancer du sein avancé ou métastatique | Réduire la dose de KISQALI à 400 mg 1 fois par jour |

Compte tenu de la variabilité entre les patients, les ajustements posologiques recommandés ne sont pas nécessairement optimaux chez tous les patients, c'est pourquoi la surveillance étroite des effets indésirables médicamenteux est conseillée.

Si l'inhibiteur puissant des CYP3A est abandonné, on peut recommencer à administrer KISQALI (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur des CYP3A) à la dose prescrite avant l'emploi de cet inhibiteur (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Les ajustements posologiques recommandés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sont décrits au Tableau 8 (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Tableau 8 Modification de la dose en cas d'insuffisance hépatique

| Indication | Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) | Insuffisance hépatique modérée ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh) |
|---------------------------------------|---|---|
| Cancer du sein au stade précoce | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire |
| Cancer du sein avancé ou métastatique | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire | Administrer KISQALI à raison de 400 mg 1 fois par jour |

L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été étudiées chez des patients atteints de cancer du sein et d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Chez ceux-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.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. La dose de départ recommandée en présence d'une insuffisance rénale grave s'établit à 200 mg (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et les surveiller étroitement afin de déceler le moindre signe d'effet toxique. Chez ces patients, il convient d'entreprendre le traitement par KISQALI uniquement lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

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

4.4 Administration

La dose de départ recommandée de KISQALI est de 400 mg (2 comprimés dosés à 200 mg) 1 fois par jour dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, et de 600 mg (3 comprimés dosés à 200 mg) 1 fois par jour dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique. KISQALI doit être administré par voie orale à raison de 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

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 oubliée

Si le patient vomit après avoir pris une dose ou oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser la dose vomie ou oubliée ce jour-là. Il doit prendre la dose suivante au moment prévu normalement. Si le patient oublie de prendre une dose un jour donné, il doit jeter les comprimés correspondant à cette dose oubliée. Il doit ensuite reprendre son schéma posologique habituel à l'heure prévue le lendemain, jusqu'à la fin du traitement de 21 jours. Aucune dose oubliée ne doit être prise durant la période de 7 jours sans traitement.

5 SURDOSE

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'un ECG, et de soulager les symptômes.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

| Voie d'administration | Forme posologique / teneur / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimés de ribociclib dosés à 200 mg (sous forme de succinate de ribociclib) <i>Teneur</i> : Chaque comprimé renferme 200 mg de ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib) <i>Ingrédient médicinal</i> : succinate de ribociclib | Ingrédients non médicinaux sans importance sur le plan clinique : Excipients Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), cellulose microcristalline, crospovidone (type A), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, gomme de xanthane, hydroxypropylcellulose de basse substitution, lécithine (soya), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc. |

COMPOSITION :

Le comprimé KISQALI (comprimés de ribociclib) est pelliculé, 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.

CONDITIONNEMENT :

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

Veillez consulter 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT lié à la concentration du médicament a été observé chez des patients traités par KISQALI.

Les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce qui recevaient KISQALI à une dose de 400 mg ont été soumis à un ECG standard à 12 dérivations à intervalles appropriés, y compris à des moments imprévus, dans le cadre de l'essai clinique de phase III O12301C (essai NATALEE). La plus longue variation moyenne par rapport à la valeur initiale a été observée le 15^e jour du 1^{er} cycle, 4 heures après l'administration de la dose, et a été de + 11,4 ms (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

D'un point de vue clinique, peu de patients ont présenté un intervalle QTcF marqué (> 480 ms) dans le groupe recevant KISQALI et un inhibiteur de l'aromatase (IA; 10 patients, 0,4 %) par rapport à ce qui a été observé dans celui qui recevait un IA seul (4 patients, 0,2 %). Ainsi, l'intervalle QTcF a dépassé 500 ms chez 3 patients (0,1 %) du groupe recevant KISQALI avec un IA et 1 patient (< 0,1 %) du groupe recevant l'IA seul, alors qu'il s'était allongé de plus de 60 ms chez 19 patients (0,8 %) du groupe recevant KISQALI et un IA et 2 patients (0,1 %) du groupe IA seul depuis le début de l'étude. Aucun cas de mort subite ou de torsade de pointes n'a été signalé.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique qui recevaient KISQALI à une dose de 600 mg, des ECG à l'état d'équilibre ont été réalisés le 15^e jour du 1^{er} cycle lors des trois études cliniques de phase III E2301, F2301 et A2301, ainsi que le 15^e jour du 3^e cycle de l'étude E2301 et le 15^e jour du 2^e cycle de l'étude F2301.

Dans l'ensemble, la plus longue variation moyenne par rapport au départ a été observée le 15^e jour du 1^{er} cycle, 4 heures après l'administration de la dose, et a été de + 22,7 ms dans le groupe KISQALI + IA. L'allongement moyen par rapport au départ s'est établi à environ 19,6 ms (IC à 90 % : de 18,0 à 21,2) durant le traitement à l'état d'équilibre, 2 heures après l'administration de la dose au 15^e jour de l'étude clinique de phase III A2301 (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). Le délai médian avant l'apparition du

premier cas d'allongement de l'intervalle QT de grade 2, 3 ou 4 a été de 2,1 semaines, ce qui correspond au 15^e jour du 1^{er} cycle environ.

Selon l'analyse groupée des données d'ECG issues des études cliniques de phase III E2301, F2301 et A2301, un intervalle QTcF > 480 ms a été nouvellement observé chez 55 patients (5,2 %) du groupe traité par KISQALI, dont 15 (1,4 %) présentaient un intervalle QTcF supérieur à 500 ms. Dans le groupe placebo, un intervalle QTcF > 480 ms a été nouvellement constaté chez 12 patients (1,5 %), dont 3 (0,4 %) présentaient un intervalle QTcF supérieur à 500 ms. L'intervalle QTcF s'était allongé de plus de 60 ms chez 61 patients (5,8 %) du groupe KISQALI et 3 patients (0,4 %) du groupe placebo depuis le début de l'étude. Un cas de mort subite (0,3 %) est survenu durant le traitement par KISQALI en association avec du 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.

Un ECG doit être effectué avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, puis environ 14 jours après le début du premier cycle et chaque fois que l'état clinique le justifie.

Le traitement par KISQALI est contre-indiqué chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital non traité, ceux qui présentent un allongement de l'intervalle QTc au départ et ceux qui sont exposés à un risque d'allongement de l'intervalle QTc (p. ex. les patients atteints d'une cardiopathie grave non maîtrisée, y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, une angine instable ou une bradyarythmie).

Il faut éviter d'administrer KISQALI en présence d'anomalies électrolytiques non corrigées (p. ex. une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie). L'emploi de KISQALI est également à éviter en concomitance avec d'autres produits médicinaux reconnus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants des CYP3A (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent conseiller leurs patients 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 et des stratégies de prise en charge du risque, et leur transmettre toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament.

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 de KISQALI administrée, ou encore de suspendre le traitement ou de l'abandonner, de la manière décrite au Tableau 4 intitulé *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](#)).

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

L'emploi de KISQALI en concomitance avec le 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 15^e jour du 3^e cycle (soit le 71^e 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 environ 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 KISQALI-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 KISQALI-tamoxifène et chez 18 des 245 patientes (7,3 %) du groupe KISQALI-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](#)).

Manifestations thromboemboliques

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

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

Appareil cutané

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.

Appareil 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 patients traités par KISQALI et d'autres inhibiteurs de la CDK4/6.

Au cours de l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite, tous grades confondus, ont été signalés chez 1,5 % des patients recevant le ribociclib et un IA, et chez 0,9 % de ceux recevant seulement un IA. Un cas de pneumopathie interstitielle (de grade 1) a été rapporté dans le groupe recevant KISQALI et un IA, tandis qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe recevant seulement un IA. Des cas de pneumonite, tous grades confondus, ont été signalés dans le groupe recevant KISQALI et un IA (0,6 %; 0 cas de grade 3) et dans le groupe recevant seulement un IA (0,4 %; 2 cas de grade 3).

Au cours des études cliniques de phase III menées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, la fréquence de la pneumopathie interstitielle ou de la pneumonite chez les patients

traités 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 commercialisation](#)).

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 patients afin de déceler le moindre symptôme respiratoire évoquant une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite.

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 sont 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-hypophysogonadique. 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](#)).

Conduite et utilisation de machines

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Toxicité hépatobiliaire

KISQALI peut entraîner une hépatotoxicité. Lors de l'étude de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, des manifestations de toxicité hépatobiliaire ont été observées chez une plus forte proportion de patients qui avaient reçu KISQALI et un IA que de patients qui n'avaient reçu que l'IA (26,4 % vs 11,2 %, respectivement), les premiers ayant présenté plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que les seconds (8,6 % vs 1,7 %, respectivement).

Des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT et d'ASAT ont été observées respectivement chez 7,6 % et 4,7 % des sujets recevant KISQALI et un IA, et chez 0,7 % et 0,5 % des sujets recevant seulement un IA. Des hausses de grade 4 des taux d'ALAT et d'ASAT ont été observées respectivement chez 1,5 % et 0,8 % des sujets recevant KISQALI et un IA. Aucune hausse de grade 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT n'a été observée chez les sujets recevant seulement un IA, un seul cas de hausse de grade 4 des taux d'ALAT (< 0,1 %) ayant été observé dans ce groupe de traitement.

Pendant l'étude clinique de phase III, 80,9 % (165/204) des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement par KISQALI et un IA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans ce même groupe, il s'est écoulé une période médiane de 0,7 mois avant que ces hausses se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé).

Huit cas cliniquement confirmés répondant aux critères de la loi de Hy (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 de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN, associées à des taux de phosphatases alcalines normaux) ont été observés, tous chez des sujets du groupe recevant KISQALI et un IA. De ces 8 cas, 6 se sont complètement rétablis dans les 65 à 303 jours suivant l'arrêt du traitement par KISQALI. Neuf sujets (0,4 %) du groupe traité par KISQALI et un IA ont présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse (LHOM), dont 4 ont été confirmés comme répondant aux critères de la loi de Hy (ces cas étaient compris dans les 8 cas décrits ci-dessus). Les cas de LHOM signalés ont été résolus chez la plupart des sujets.

Une toxicité hépatobiliaire a motivé la suspension du traitement chez 12,4 % des sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce traités par KISQALI et un IA, surtout en raison d'une hausse des taux d'ALAT (10,1 %) et/ou d'ASAT (6,8 %). Une toxicité hépatobiliaire a motivé l'ajustement de la dose chez 2,6 % des sujets traités par KISQALI et un IA, surtout en raison d'une hausse des taux d'ALAT (1,9 %) et/ou d'ASAT (0,6 %). 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 8,9 % et à 0,1 % (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lors des études cliniques de phase III menées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, des manifestations de toxicité hépatobiliaire ont été observées chez une plus forte proportion de patients traités par KISQALI et un autre agent que chez ceux ayant reçu le placebo et un autre agent (27,3 % vs 19,6 %), les premiers ayant présenté plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que les seconds (13,2 % vs 6,1 %, respectivement).

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 de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN ont été observées chez 8 des sujets du groupe recevant KISQALI et un IA ayant des taux de phosphatases alcalines normaux (dont 6 sujets chez qui les taux d'ALAT et d'ASAT se sont normalisés entre 65 et 303 jours après l'arrêt de KISQALI).

Des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT et d'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 avec un autre agent et chez 0,2 % et 0,1 % des sujets recevant un placebo avec un autre agent.

Des hausses concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT portant ces taux à plus de 3 fois la LSN et de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN ont été observées chez 6 (0,6 %) patients ayant des taux de phosphatases alcalines normaux et exempts de cholestase (ce qui est compatible avec la définition d'une LHOM) (dont 4 patientes de l'étude A2301 chez qui ces taux se sont normalisés en l'espace de 154 jours, et 2 patients de l'étude F2301 chez qui ils se sont normalisés en 121 et en 532 jours, respectivement, après l'arrêt du traitement par 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).

Les cas de deux des six sujets traités par KISQALI et le fulvestrant qui répondaient aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été confirmés. Après avoir cessé de prendre KISQALI, ils se sont tous les deux rétablis.

Une toxicité hépatobiliaire a motivé la suspension du traitement et/ou un ajustement de la dose chez 12,3 % des patients traités 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 %.

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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens 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, ou encore de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 3 intitulé *Modification de la dose et prise en charge en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire* (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Aucune recommandation n'a encore été formulée à l'égard des patients ayant d'emblée des taux d'ASAT ou d'ALAT qui réalisent une hausse de grade 3 ou plus élevé.

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](#)).

Surveillance et examens 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). En présence d'une anomalie de grade 2 ou plus des paramètres de la fonction hépatique, une surveillance plus

fréquente est requise.

- **Électrocardiographie** : Il convient d'effectuer un électrocardiogramme (ECG) avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, autour du 14^e jour du premier cycle de traitement, puis 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 8^e au 21^e jour du cycle de 28 jours. Une surveillance plus fréquente des paramètres électrocardiographiques est recommandée chaque fois que l'état clinique le justifie en fonction des facteurs de risque individuels du patient, par exemple en présence d'un allongement de l'intervalle QTc en cours de traitement, de facteurs de risque sous-jacents de torsades de pointes, ou encore d'un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc. Un ECG doit être de nouveau effectué en présence de tout symptôme évoquant 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, au début des 6 premiers cycles de traitement, puis aussi souvent que l'état clinique le justifie en fonction des facteurs de risque individuels du patient. Toute anomalie de l'équilibre électrolytique doit être corrigée avant l'amorce ou la poursuite du traitement par KISQALI.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie

Des cas de neutropénie liée à la concentration du médicament ont été observés chez des patients traités par KISQALI. Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce (étude clinique de phase III NATALEE [O12301C]), la neutropénie a été l'effet indésirable médicamenteux le plus souvent signalé (62,5 %) dans le groupe recevant KISQALI et un IA par rapport à celui qui recevait un IA seul (4,6 %). Une baisse de grade 3 ou 4 du nombre de neutrophiles (objectivée en laboratoire) a été rapportée chez 45,1 % des patients recevant KISQALI et un IA comparativement à 1,7 % de ceux recevant un IA seul (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans les cas de neutropénie de grade 2, 3 ou 4 survenus chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce lors de l'étude clinique de phase III, la période médiane avant la survenue de cet effet indésirable a été de 0,6 mois. Dans le groupe recevant KISQALI et un IA, il s'est écoulé une période médiane de 0,3 mois avant que les cas de neutropénie de grade 3 ou plus se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé). Une neutropénie fébrile a été notée chez 0,3 % des patients recevant KISQALI et un IA.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique (données groupées des études cliniques de phase III), la neutropénie a été l'effet indésirable médicamenteux 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 patients qui recevaient KISQALI avec un autre agent.

Dans les cas de neutropénie de grade 2, 3 ou 4 survenus chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique 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). On a rapporté des cas de neutropénie fébrile chez 1,7 % des sujets exposés à KISQALI durant les études cliniques de phase III.

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, ou encore de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 2 intitulé *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'hémoglobine a été observée chez les patients traités par KISQALI. Une leucopénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 15,5 % des patients 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 examens de laboratoire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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 Allaitement

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 et adolescents

Enfants et adolescents (≤ 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 2549 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce qui ont reçu KISQALI dans le cadre de l'étude de phase III (NATALEE, groupe ribociclib et inhibiteur de l'aromatase), 407 (16,0 %) avaient au moins 65 ans.

Des 334 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique 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 patients 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 patients et les patients de moins de 65 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cancer du sein au stade précoce

Le profil d'innocuité global indiqué ci-après repose sur les données de 2525 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), qui ont reçu KISQALI en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA) en mode ouvert dans le cadre de l'étude clinique de phase III NATALEE. La durée médiane de l'exposition au ribociclib pendant l'étude s'est chiffrée à 32,9 mois, 69,4 % des patients ayant été exposés au traitement pendant plus de 24 mois et 42,8 % ayant terminé les 36 mois du schéma thérapeutique par le ribociclib.

Les effets indésirables médicamenteux survenus le plus souvent lors de l'étude NATALEE (chez ≥ 20 % des patients et plus souvent que dans le groupe ne recevant que l'IA) ont été une neutropénie (62,5 % vs 4,6 %), des infections (36,3 % vs 26,3 %), des nausées (23,3 % vs 7,8 %), des céphalées (23,0 % vs 17,1 %), de la fatigue (22,3 % vs 13,2 %), une leucopénie (22,3 % vs 3,6 %) et des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques (22,3 % vs 7,6 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 14,1 % des patients du groupe recevant KISQALI et un IA, et 10,5 % de ceux du groupe recevant seulement un IA. Une infection par la COVID-19 ou un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2 a été rapporté respectivement chez 21,3 % vs 14,1 % et 21,1 % vs 13,6 % des patients.

Les effets indésirables médicamenteux de grade 3 ou plus survenus le plus souvent (chez ≥ 2 % des patients et plus souvent dans le groupe recevant KISQALI que dans le groupe ne recevant que l'IA) ont été une neutropénie (28 % vs 0,6 %), une hausse du taux d'ALAT (7,6 % vs 0,7 %), une hausse du taux d'ASAT (4,7 % vs 0,5 %) et une leucopénie (3,7 % vs 0,1 %).

Des événements indésirables ont entraîné une réduction des doses administrées, peu importe le lien de causalité, chez 586 patients (23,2 %) qui recevaient KISQALI et un IA. Les événements indésirables ayant

justifié une réduction de la dose de KISQALI (incidence > 2 %) se sont limités à une neutropénie (tous grades confondus : 8,5 %; grade 3 : 6,2 %, grade 4 : 0,9 %) et à une baisse du nombre de granulocytes neutrophiles (5,6 %, 4,5 % et 0,5 %, respectivement).

Les événements indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement à l'étude ont été plus fréquents dans le groupe traité par KISQALI et un IA (73,6 %) que dans celui traité par un IA seulement (8,1 %). Les événements indésirables ayant le plus souvent nécessité l'arrêt du traitement par KISQALI et l'IA (chez > 5 % des patients) ont été une neutropénie (27,0 %), une diminution de la numération de neutrophiles (17,5 %), une hausse du taux d'ALAT (10,1 %), une infection par la COVID-19 (9,0 %) et une hausse du taux d'ASAT (6,8 %).

Au total, 524 patients (20,8 %) du groupe recevant KISQALI et un IA ont rapporté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude. Ceux qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif de la prise de KISQALI ont été une hausse du taux d'ALAT (7,1 %), une hausse du taux d'ASAT (2,8 %) et une arthralgie (1,5 %). Par ailleurs, 134 patients (5,5 %) du groupe recevant seulement un IA ont rapporté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude.

Des décès survenus pendant le traitement et attribués à des événements indésirables ont été signalés chez 11 patients (0,4 %) du groupe recevant KISQALI et un IA, dont aucun n'a été lié à la prise de KISQALI, et chez 4 patients (0,2 %) du groupe recevant seulement un IA. Une infection par la COVID-19 et une pneumonie associée à la COVID-19 (6 cas mortels) ont été les principales causes de mortalité dans le groupe recevant KISQALI et un IA.

Cancer du sein avancé ou métastatique

L'évaluation de l'innocuité globale repose sur les données groupées provenant de 1065 patients atteints 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 patients, le traitement a duré plus de 12 mois.

Les effets indésirables médicamenteux survenus le plus souvent (chez ≥ 20 % des patients 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 patients et plus souvent dans le groupe traité que le groupe placebo) dans l'ensemble des données groupées 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 événements indésirables ont entraîné la réduction des doses administrées, peu importe le lien de causalité, chez 39,5 % des patients qui recevaient KISQALI lors des études cliniques de phase III (sans égard à l'agent administré en association) et 4,3 % des patients 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'événements indésirables, peu importe le lien de causalité, a été signalé chez 17,2 %

des patients du groupe traité par KISQALI et un autre agent contre 5,1 % des patients du groupe recevant une association témoin. Les événements 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 événements indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement ont été signalés chez 8,7 % des patients qui recevaient KISQALI et un autre agent et chez 3,1 % des patients 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 (COMPLEMENT-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 : de 0,5 à 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 événements 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 patients (0,3 % et 0,6 %) traités par KISQALI (N = 1065). Aucun cas de pneumopathie interstitielle n'a été signalé dans le groupe placebo, mais une pneumonite a été observée chez 3 patients (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 patients 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 patients (1,4 %) sont décédés des suites de leur cancer sous-jacent et 6 patients (1,2 %) sont morts 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 patients (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 l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 5,3 % et 1,4 % des sujets recevant respectivement KISQALI et un IA ou seulement un IA. Dans le groupe recevant KISQALI et un IA, l'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG (4,3 %) a été le seul effet indésirable médicamenteux confirmé du traitement par KISQALI. Un allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et une syncope ont entraîné la suspension du traitement chez 1,1 % des sujets recevant KISQALI. Un allongement de

l'intervalle QT objectivé par ECG a entraîné la modification de la dose chez 0,1 % des sujets recevant KISQALI.

À l'analyse centralisée des données d'ECG, l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms chez 10 sujets recevant KISQALI et un IA (0,4 %) et chez 4 sujets recevant uniquement un IA (0,2 %) à au moins une occasion après le début de l'étude. Chez les sujets recevant KISQALI et un IA dont l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms, la période médiane avant cet allongement a été de 15 jours; il 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](#)). Dans le groupe recevant KISQALI et un IA, 19 sujets (0,8 %) ont présenté, par rapport au début de l'étude, une variation de l'intervalle QTcF de plus de 60 ms et 3 sujets (0,1 %) ont présenté un intervalle QTcF supérieur à 500 ms.

Pendant les études cliniques de phase III menées chez des sujets atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, des manifestations liées à l'allongement de l'intervalle QT (dont l'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et la syncope) se sont produites au moins une fois chez 9,3 % et 3,5 % des sujets 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 sujets recevant KISQALI.

À l'analyse centralisée des données d'ECG (moyenne de trois lectures), l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms chez 55 sujets recevant KISQALI (5,2 %) et 12 sujets 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 réalisés seulement au 15^e jour du premier cycle. Chez les sujets 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 gravité de la neutropénie est liée à la concentration du produit.

La neutropénie a été une anomalie biologique rapportée fréquemment lors de l'étude de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce. Peu d'abandons du traitement motivés par une neutropénie (1,1 %) sont survenus chez les sujets recevant KISQALI et un IA (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La neutropénie a été l'anomalie biologique rapportée le plus souvent durant les études de phase III réalisées chez des sujets atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique. Des abandons du traitement motivés par la neutropénie sont survenus chez 8 sujets 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 sujets (40,8 %) et a entraîné une réduction de la dose chez 196 des 1065 sujets (18,4 %) recevant KISQALI en association avec le létrozole (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Suivant la gravité des cas de neutropénie, les mesures prises comprenaient un suivi en laboratoire, une modification de la dose et/ou la suspension du traitement. Il faut conseiller à tous les patients de rapporter sans délai tout état fébrile.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les effets indésirables survenus durant les études cliniques de phase III menées chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce ou d'un cancer du sein avancé ou métastatique (Tableaux 9, 10, 11 et 12) sont énumérés par système, appareil et organe selon la terminologie MedDRA (MedDRA, version 18.1). Les effets indésirables médicamenteux de chaque catégorie sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre décroissant de gravité.

Cancer du sein au stade précoce

Tableau 9 Effets indésirables médicamenteux observés chez $\geq 10\%$ des sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce traités par KISQALI et un IA et chez $\geq 2\%$ de plus de sujets que

dans le groupe traité seulement par un IA d'après les données issues de l'étude de phase III NATALEE

| Classification par système et organe | KISQALI + IA N = 2525 | | | IA N = 2442 | | |
|--|--------------------------|---------|---------|----------------|---------|---------|
| | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 |
| Effets indésirables | % | % | % | % | % | % |
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | | | | | | |
| Neutropénie | 63 | 44 | 2 | 5 | 0,9 | 0,1 |
| Leucopénie | 22 | 7 | < 0,1 | 4 | 0,3 | < 0,1 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | | | |
| Nausées | 23 | 0,2 | 0 | 8 | < 0,1 | 0 |
| Diarrhée | 15 | 0,6 | 0 | 6 | 0,1 | 0 |
| Constipation | 13 | 0,2 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Douleurs abdominales ² | 11 | 0,5 | 0 | 7 | 0,4 | 0 |
| Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration | | | | | | |
| Fatigue | 22 | 0,8 | 0 | 13 | 0,2 | 0 |
| Asthénie | 17 | 0,6 | 0 | 12 | 0,1 | 0 |
| Pyrexie | 11 | 0,2 | 0 | 6 | 0,1 | 0 |
| Infections et infestations | | | | | | |
| Infections ¹ | 36 | 2 | 0,2 | 26 | 0,9 | < 0,1 |
| Paramètres biologiques | | | | | | |
| Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques ³ | 22 | 8 | 1 | 8 | 1 | < 0,1 |
| Troubles du système nerveux | | | | | | |
| Céphalées | 23 | 0,4 | 0 | 17 | 0,2 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | | | |
| Toux | 13 | 0,1 | 0 | 8 | 0,1 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | | | | |
| Alopécie | 15 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |

¹ Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires. Infections de grade 5 : n = 3 (0,1 %) dans le groupe KISQALI + IA; n = 1 (< 0,1 %) dans le groupe IA seulement.

² Douleurs abdominales : douleur abdominale, douleur abdominale haute.

³ Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques : hausse des taux d'ALAT, hausse des taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie.

Cancer du sein avancé ou métastatique

Tableau 10 Effets indésirables médicamenteux observés chez ≥ 10 % des sujets atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique 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

| Classification par système 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 médicamenteux | % | % | % | % | % | % |
| 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 | | | | | | |
| 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 troubles liés à la voie d'administration | | | | | | |

| Classification par système 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 médicamenteux | % | % | % | % | % | % |
| 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 |
| Infection des voies urinaires ³ | 19 | 1 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Paramètres biologiques | | | | | | |
| Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques 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 |

| Classification par système 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 médicamenteux | % | % | % | % | % | % |
| 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 |
| Prurit | 18 | < 1 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 10 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |

¹Thrombocytopénie : baisse de la numération plaquettaire (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 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 11 Effets indésirables médicamenteux observés chez ≥ 10 % des sujets traités par KISQALI et chez ≥ 2 % plus de sujets que dans le groupe placebo au cours de l'étude clinique de phase III E2301 (IANS)

| Classification par système et organe | KISQALI, IANS et goséréline | | | Placebo, IANS et goséréline | | |
|--|-----------------------------|---------|---------|-----------------------------|---------|---------|
| | N = 248 | | | N = 247 | | |
| | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 |
| Effets indésirables médicamenteux | % | % | % | % | % | % |
| 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 gastro-intestinaux | | | | | | |
| Nausées | 34 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 |
| Diarrhée | 23 | 2 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Douleurs abdominales | 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).
¹Thrombocytopénie : thrombocytopénie (5 %), baisse de la numération plaquettaire (4 %).
²Infections : infection des voies urinaires; infection des voies respiratoires; gastro-entérite (4 %).
³Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques : hausse des taux d'ALAT, hausse des taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie (2 %).

Tableau 12 Effets indésirables médicamenteux 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

| Classification par système et organe Effets indésirables médicamenteux | 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'examen | | | | | | |
| 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 médicamenteux cliniquement pertinents recensés durant l'étude O12301C chez < 10 % des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce et à une incidence plus élevée dans le groupe traité par KISQALI en association avec un IA (tous grades) sont présentés ci-après :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie (9 %), thrombocytopénie (6 %), lymphopénie (5 %), neutropénie fébrile (0,3 %)

Troubles gastro-intestinaux : vomissements (8 %), stomatite* (6 %)

Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration : œdème périphérique (7 %), douleur oropharyngée (6 %)

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité** (1 %)

Résultats d'examens : allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG (4 %), hausse de la créatininémie (4 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie (5 %), hypokaliémie (5 %), diminution de l'appétit (5 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (9 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée (7 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée*** (9 %), prurit (7 %)

* Stomatite : stomatite, mucosite.

** Hépatotoxicité : cytolyse hépatique, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, effet hépatotoxique, hépatite auto-immune (un seul cas).

*** Éruption cutanée : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse.

Les autres effets indésirables médicamenteux cliniquement pertinents recensés durant les études A2301, E2301 et F2301 chez < 10 % des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique et à une incidence plus élevée dans le groupe traité par KISQALI en association avec un traitement endocrinien (tous grades) sont présentés ci-après :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : thrombocytopénie (10 %), neutropénie fébrile (2 %)

Troubles cardiaques : syncope (2 %)

Troubles oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale (7 %), sécheresse oculaire (6 %)

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale (8 %), dysgueusie (7 %)

Troubles généraux et troubles liés à la voie d'administration : douleur oropharyngée (8 %)

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité[#] (2 %)

Résultats d'examens : hausse de la créatininémie (8 %), allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG (7 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie (5 %), hypokaliémie (4 %)
hypophosphatémie (3 %)

Troubles du système nerveux : vertiges (6 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sécheresse de la peau (9 %), érythème (5 %), 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).

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

Conclusions des essais cliniques

Cancer du sein au stade précoce

Les anomalies cliniquement pertinentes des paramètres hématologiques et biochimiques observées lors de l'étude de phase III NATALEE menée chez des sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce sont exposées au Tableau 13.

Tableau 13 Anomalies des paramètres biologiques observées chez $\geq 10\%$ des sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce au cours de l'étude NATALEE

| Anomalies des résultats d'analyse | KISQALI + IA N = 2525 | | | IA N = 2442 | | |
|--|--------------------------|---------|---------|----------------|---------|---------|
| | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 |
| | % | % | % | % | % | % |
| PARAMÈTRES HÉMATOLOGIQUES | | | | | | |
| Baisse du nombre de lymphocytes | 97 | 16 | 3 | 88 | 4 | 55 (2) |
| Baisse de la numération leucocytaire | 95 | 27 | 0,2 | 45 | 0,5 | 2 (0,1) |
| Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles | 94 | 43 | 2 | 35 | 1 | 6 (0,2) |
| Baisse de l'hémoglobémie | 47 | 0,6 | 0 | 26 | 0,3 | 0 |
| Baisse de la numération plaquettaire | 28 | 0,4 | < 0,1 | 13 | 0,3 | < 0,1 |
| PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES | | | | | | |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) | 45 | 7 | 2 | 35 | 1 | < 0,1 |
| Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) | 44 | 5 | 0,8 | 33 | 1 | 0 |
| Hausse de la créatininémie | 33 | 0,3 | 0 | 11 | 0 | 0 |

Cancer du sein avancé ou métastatique

Les anomalies cliniquement pertinentes des paramètres hématologiques et biochimiques observées lors des études de phase III sont exposées aux Tableaux 14, 15 et 16.

Tableau 14 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'hémoglobémie | 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 numération plaquettaire | 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 15 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'hémoglobininémie | 85 | 3 | 0 | 56 | 1 | 0 |
| Baisse du nombre de lymphocytes | 60 | 17 | 3 | 21 | 3 | 1 |
| Baisse de la numération plaquettaire | 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 |

| Anomalies des résultats d'analyses | KISQALI + IANS + goséréline | | | Placebo + IANS + goséréline | | |
|---|-----------------------------|---------|---------|-----------------------------|---------|-----|
| | Tous grades | N = 248 | | Tous grades | N = 247 | |
| | | % | Grade 3 | | Grade 4 | % |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase | 45 | 8 | < 1 | 34 | 2 | 1 |
| 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 16 Anomalies des paramètres biologiques observées chez ≥ 10 % des participants à l'étude clinique de phase III F2301

| Anomalies des résultats d'analyses | KISQALI + fulvestrant | | | Placebo + fulvestrant | | |
|---|-----------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---|
| | Tous grades | N = 483 | | Tous grades | N = 241 | |
| | | % | 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'hémoglobininémie | 64 | 6 | 0 | 38 | 4 | 0 |
| Baisse de la numération plaquettaire | 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 |

| Anomalies des résultats d'analyses | KISQALI + fulvestrant | | | Placebo + fulvestrant | | |
|------------------------------------|-----------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
| | | N = 483 | | N = 241 | | |
| | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 | Tous grades | Grade 3 | Grade 4 |
| | % | % | % | % | % | % |
| Baisse de la glycémie | 25 | 0 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Baisse de la phosphatémie | 21 | 5 | 0 | 9 | 1 | 0 |
| Baisse de l'albuminémie | 12 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 médicamenteux 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. L'emploi concomitant de KISQALI et d'inhibiteurs et d'inducteurs des isoenzymes CYP3A peut, respectivement, augmenter et diminuer l'exposition au ribociclib. Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants des isoenzymes CYP3A. Si l'administration d'un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, se reporter aux recommandations posologiques applicables (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il a été démontré que KISQALI entraîne un allongement de l'intervalle QT lié à la concentration du médicament (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)). Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des médicaments réputés allonger l'intervalle QT, tels que des agents antiarythmiques.

L'emploi concomitant de KISQALI et de tamoxifène s'est traduit par une exposition environ deux fois plus élevée au tamoxifène et par un allongement de l'intervalle QTc plus prononcé. Il faut éviter

d'administrer du tamoxifène en concomitance avec KISQALI.

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 de l'isoenzyme CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée; si ce n'est pas possible, la dose du substrat pourrait devoir être réduite.

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant faire augmenter la concentration plasmatique du ribociclib

Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A : L'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg de ribociclib et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ritonavir, 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) à des sujets sains s'est traduite par une exposition (ASC_{inf}) 3,2 fois plus élevée au ribociclib. Selon les estimations obtenues par simulation pharmacocinétique physiologique, l'administration concomitante de ritonavir (100 mg deux fois par jour pendant 8 jours) et de doses répétées de 400 mg par jour de ribociclib pourrait multiplier la C_{max} à l'état d'équilibre et l'ASC du ribociclib par un facteur de 1,5 et de 1,8, respectivement.

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 liés au ribociclib.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce qui reçoivent KISQALI à 400 mg et chez qui l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, il faut surveiller l'apparition de tout effet indésirable et, au besoin, réduire la dose de KISQALI à 200 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique qui reçoivent KISQALI à 600 mg chez qui l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, il faut ramener la dose de KISQALI à 400 mg une fois par jour (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Selon les estimations obtenues par simulation pharmacocinétique physiologique, l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (érythromycine) et du ribociclib pourrait multiplier la C_{max} à l'état d'équilibre et l'ASC du ribociclib par un facteur de 1,1 et de 1,2, respectivement, suivant l'administration de 400 mg de KISQALI une fois par jour, et de 1,1 dans les deux cas suivant l'administration de 600 mg de KISQALI une fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose du ribociclib au moment d'amorcer un traitement par un inhibiteur faible ou modéré du CYP3A4. Il est cependant recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés au ribociclib.

Médicaments pouvant abaisser la concentration plasmatique du ribociclib

Inducteurs des isoenzymes CYP3A : L'administration concomitante de ribociclib et d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampine) à des sujets sains s'est traduite par une baisse de 89 % de l'exposition au ribociclib. Selon les estimations obtenues par simulation pharmacocinétique physiologique, l'administration concomitante d'un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz à 600 mg une fois par jour pendant 14 jours) et du ribociclib pourrait réduire la C_{max} à l'état d'équilibre et l'ASC du ribociclib de 55 % et de 74 %, respectivement, suivant l'administration de 400 mg de KISQALI une fois par jour, ainsi

que de 52 % et de 71 %, respectivement, suivant l'administration de 600 mg de KISQALI une fois par jour.

Il faut donc éviter d'administrer le ribociclib avec des inducteurs puissants des CYP3A comme la phénytoïne, la rifampine et la carbamazépine. Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments ayant peu de pouvoir inducteur sur les isoenzymes CYP3A, voire aucun.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le ribociclib

Substrats des isoenzymes CYP3A4 : L'administration concomitante de midazolam (substrat du 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 (*physiologically-based pharmacokinetic simulations* (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 du 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 des CYP1A2 (augmentation < 2 fois de l'ASC).

Administration concomitante avec des statines : L'utilisation concomitante du ribociclib et de statines, notamment la simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine, qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou des transporteurs médicamenteux, y compris des transporteurs BCRP, peut accroître le risque de rhabdomyolyse en raison d'une augmentation de la concentration plasmatique des statines. La surveillance étroite est conseillée.

Antiarythmiques et autres produits médicaux pouvant allonger l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par KISQALI. Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des produits médicaux 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 un 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 :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (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-adrénrgiques (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 sujets atteints d'un cancer du sein ont permis de constater que 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.

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 médicaux 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 sujets atteints 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 18, sous la rubrique Pharmacocinétique).

Administration concomitante avec de l'exémestane : Les résultats d'un essai mené chez des sujets atteints 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 sujets atteints 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 : D'après les résultats d'un essai mené chez des sujets atteints d'un cancer du sein, le fulvestrant n'influe pas de manière cliniquement significative sur l'exposition au ribociclib 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

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.

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets^{MD} de KISQALI sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ribociclib est un inhibiteur 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 cellulaire dans les modèles issus 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 antioestrogènes (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 avancé ou métastatique 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 8^e au 21^e jour) (Tableau 17).

Tableau 17 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 3^e 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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 15^e jour du 1^{er} cycle et de -7,1 bpm (IC à 90 % : -8,8, -5,3) 2 heures après l'administration de la dose le 21^e jour du 1^{er} 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 15^e jour du 1^{er} 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.

Selon une analyse des données sur la concentration et l'intervalle QT recueillies chez des patients atteints d'un cancer du sein qui recevaient KISQALI à des doses allant de 50 à 1200 mg, le ribociclib entraînerait un allongement de l'intervalle QTc lié à la concentration.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, la variation de la moyenne géométrique estimée de l'intervalle QT par rapport au départ, après l'administration d'une dose initiale de KISQALI à 400 mg en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS), s'est inscrite à 10,00 ms (IC à 90 % : de 8,0 à 11,9; moyenne géométrique de la C_{max} à l'état d'équilibre). La plus longue variation moyenne par rapport à la valeur initiale a été observée le 15^e jour du 1^{er} cycle, 4 heures après l'administration de la dose, et a été de + 11,4 ms. La variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au départ est passée de 6,0 ms (écart-type = 14,79) avant l'administration de la dose le 15^e jour du 1^{er} cycle à 9,4 ms (écart-type = 15,66) 2 heures après l'administration, puis à 11,4 ms (écart-type = 15,99) 4 heures après l'administration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, 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 C_{max} à l'état d'équilibre), comparativement à 34,7 ms (IC à 90 % : 31,64-37,78) avec l'association KISQALI-tamoxifène.

Globalement, la plus longue variation moyenne par rapport à la valeur initiale a été observée le 15^e jour du 1^{er} cycle, 4 heures après l'administration de la dose, et a été de + 22,7 ms dans le groupe recevant le ribociclib et un IA. La variation moyenne (écart-type) de l'intervalle QTcF par rapport au départ est passée de 15,7 (16,22) ms le 15^e jour du 1^{er} cycle avant l'administration de la dose à 19,9 (18,03) ms

2 heures après l'administration, puis à 22,7 (21,03) ms 4 heures après l'administration, et finalement à 4,8 (15,17) ms le 1^{er} jour du 2^e cycle avant l'administration (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 18 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ribociclib

| | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $ASC_{0-24\ h}$ (ng*h/mL) | $t_{1/2, acc.}$ (h) | Cl/F (L/h) |
|---|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Doses multiples (C1, J18 à 21) 600 mg (étude X2101) Données regroupées¹ | 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 sujets atteints de cancer dont les paramètres pharmacocinétiques évaluable correspondaient

Valeur du t_{max} : médianes (extrêmes); autres paramètres : moyenne géométrique (% du coefficient de variation).

¹ Données regroupées issues de sujets atteints de cancer recevant le schéma intermittent (3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement) et de sujets atteints 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 (C_{max}) a été atteinte en l'espace de 1 à 4 heures (t_{max} ; temps écoulé avant l'obtention de la C_{max}). La moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue du ribociclib après une dose unique de 600 mg par voie orale a été de 65,8 % chez les sujets en bonne santé. L'exposition au ribociclib (C_{max} 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 unique quotidienne, 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 C_{max} 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).

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 (V_{éé}/F) se chiffrait à 1090 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 radiomarké 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 excréta, 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 ($\leq 2,78$ % de la dose administrée) dans les fèces et les urines.

Élimination

À l'état d'équilibre chez les sujets 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 %). À l'état d'équilibre chez les sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce ayant reçu le ribociclib en doses de 400 mg, l'estimation de la Cl/F moyenne effectuée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population est de 38,4 L/h (IC à 95 % : de 35,5 à 41,9). 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 ($t_{1/2}$) 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 par voie orale une dose unique de ribociclib radiomarqué au carbone 14, 91,7 % de la dose radioactive totale 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 et adolescents (< 18 ans)** : Les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib n'ont pas été déterminés dans cette population.

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 (de 23 à 89 ans), 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 participants à l'étude MONALEESA-3 (F2301) âgés de 65 ans ou plus, qui pesaient moins de 59 kg et qui avaient été exposés 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 atteints d'un cancer avancé dont la fonction hépatique était normale et 47 patients atteints d'insuffisance hépatique bénigne (bilirubinémie totale \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN ou encore bilirubinémie totale > 1 à $\leq 1,5$ 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 orale 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).

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, ou une IRSU, l' ASC_{∞} a été respectivement multipliée par 1,62, 1,94, 2,67 et 3,32, tandis que la C_{max} a été respectivement multipliée par 1,80, 1,79, 2,30 et 2,53, par rapport à ce qui a été observé chez les sujets présentant une fonction rénale normale.

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 avancé 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 avancé traités à l'aide de doses quotidiennes de 600 mg de ribociclib.

Selon l'analyse par sous-groupe des données pharmacocinétiques des sujets atteints d'un cancer du sein au stade précoce ayant pris part à l'étude O12301, une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas exercé un effet d'importance clinique sur l'exposition au ribociclib à l'état d'équilibre après l'administration répétée de ribociclib à 400 mg par voie orale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Pharmacie : Conserver KISQALI au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.

Patient : Conserver KISQALI à une température de 20 à 25 °C pendant un maximum de 2 mois.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

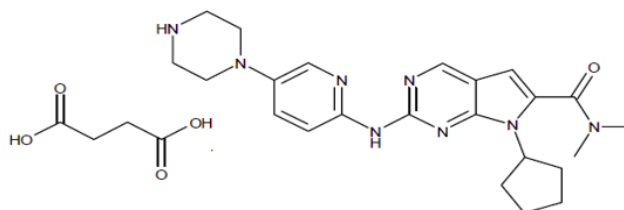
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : 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 : $C_{23}H_{30}N_8O \cdot C_4H_6O_4$
552,64 g/mole (sous forme de sel) [base libre : 434,55 g/mol]

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 : La substance médicamenteuse est un sel anhydre de succinate 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.

Coefficient de distribution :

| 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 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du sein au stade précoce

Tableau 19 Résumé des données démographiques des patients dans l'étude CLEE011O12301C (NATALEE) sur le cancer du sein au stade précoce

| N° de l'essai | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets | Âge médian (Tranche) | Sexe |
|----------------|--|---|--|---|--------------------------------------|
| LEE011 O12301C | Étude clinique multicentrique de phase III à répartition aléatoire et en mode ouvert chez des femmes en préménopause ou ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein au stade précoce de stade II ou III RH+ et HER2-, sans égard au statut ganglionnaire visant à évaluer l'emploi de KISQALI ^{MD} en association avec | KISQALI à 400 mg 1 f.p.j. par voie orale pendant 21 jours, suivis de 7 jours sans traitement pendant 3 ans Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) : létrozole à 2,5 mg ou anastrozole à 1 mg 1 f.p.j. par voie orale durant l'ensemble du cycle de 28 jours pendant ≥ 5 ans Goséréline (femmes en préménopause et hommes) à 3,6 mg en implant sous-cutané injectable le 1 ^{er} jour de chaque cycle de 28 jours pendant ≥ 5 ans | Nombre total de patients : 5101 KISQALI + IANS : (2549) IANS seul : (2552) | KISQALI + IANS : 52 ans (de 24 à 90) IANS seul : 52 ans (de 24 à 89) | Femmes n = 5081 Hommes n = 20 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | un inhibiteur de l'aromatase (IA; létrozole ou anastrozole) par rapport à un IA administré seul. | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

L'efficacité de KISQALI dans le traitement du cancer du sein au stade précoce a été évaluée dans le cadre de l'étude NATALEE, une étude clinique multicentrique de phase III à répartition aléatoire menée en mode ouvert chez des femmes en préménopause ou ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein au stade précoce exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), de stade anatomique II ou III, sans égard au statut ganglionnaire, répondant aux critères suivants :

- Stade anatomique IIB-III, ou
- Stade anatomique IIA, et :
 - atteinte ganglionnaire, ou
 - sans atteinte ganglionnaire, et
 - grade histologique 3, ou
 - grade histologique 2 répondant à l'un des critères suivants :
 - taux de Ki67 \geq 20 %
 - risque élevé de récurrence selon le test de signature génomique

L'étude NATALEE se fondait sur le système TNM pour déterminer les sujets admissibles, soit ceux présentant une atteinte ganglionnaire ou, en l'absence d'une atteinte ganglionnaire, les sujets dont la taille de la tumeur était soit supérieure à 5 cm, soit comprise entre 2 et 5 cm et de grade 2 (risque génomique élevé ou taux de Ki67 \geq 20 %) ou de grade 3.

En tout, 5101 patients, dont 20 hommes, ont reçu KISQALI en association avec un IA (n = 2549) ou seulement un IA (n = 2552) suivant une répartition aléatoire égale (rapport de 1:1). KISQALI a été administré par voie orale à raison de 400 mg une fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, en association avec du létrozole à 2,5 mg ou de l'anastrozole à 1 mg par voie orale une fois par jour pendant 28 jours. Les femmes en préménopause et les hommes ont reçu de la goseréline à raison de 3,6 mg par implant sous-cutané injectable le premier jour de chaque cycle de 28 jours. Le traitement par KISQALI s'étendait sur 3 ans à partir de la date de la répartition aléatoire (soit pendant environ 39 cycles).

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade anatomique du cancer : stade II = 2154 patients (42,2 %) ou stade III = 2947 patients (57,8 %); des antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante : oui = 4432 patients (86,9 %) ou non = 669 patients (13,1 %); du statut ménopausique : femmes en préménopause et hommes = 2253 patients (44,2 %) ou femmes ménopausées = 2848 (55,8 %) et de la région : Amérique du Nord / Europe de l'Ouest / Océanie = 3128 patients (61,3 %) ou reste du monde = 1973 patients (38,7 %). Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient réparties de manière équilibrée et

comparables dans les deux groupes. L'âge médian des patients était de 52 ans (extrêmes : 24 et 90), 15,2 % d'entre eux avaient au moins 65 ans, dont 123 (2,4 %) avaient au moins 75 ans. Les patients admis étaient des personnes blanches (73,4 %), d'origine asiatique (13,2 %) et noires ou afro-américaines (1,7 %). L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou de 1 chez tous les patients. En tout, 88,2 % des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, et 71,1 % avaient reçu un traitement antihormonal néoadjuvant ou adjuvant avant leur admission à l'étude.

Résultats de l'étude

L'objectif principal de l'étude NATALEE était la prolongation de la survie sans maladie invasive (SSMi), définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier des événements suivants : récurrence d'une maladie invasive confinée à la zone mammaire, récurrence régionale d'une maladie invasive, récurrence à distance, décès (toutes causes confondues), apparition d'un cancer invasif du sein controlatéral ou apparition d'un deuxième cancer invasif primitif ailleurs que dans les seins (à l'exclusion des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes).

Au moment de la première analyse (date limite de collecte des données : 11 janvier 2023), l'objectif principal de l'étude était atteint, faisant état d'une amélioration statistiquement significative de la SSMi au sein de la population en intention de traiter (ITT) obtenue avec KISQALI en association avec un IA comparativement au traitement par un IA seul (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,748; IC à 95 % de 0,618 à 0,906; valeur de *p* de 0,0014). Au moment de l'analyse finale de la SSMi (date limite de collecte des données : 21 juillet 2023), un nombre important de patients avaient poursuivi le traitement par KISQALI pendant 3 ans depuis la première analyse, soit 576 patients de plus, pour un total de 1091 patients (42,8 %). Lors de cette dernière analyse, 509 événements liés à la SSMi ont été observés sur une durée médiane de suivi de 33,3 mois pour les deux groupes de l'étude. Les résultats ont montré une réduction relative estimée à 25,1 % du risque d'événement lié à la SSMi lors du traitement par KISQALI en association avec un IA par rapport à celui par un IA seul (RRI de 0,749; IC à 95 % de 0,628 à 0,892; valeur de *p* de 0,0006). Selon l'analyse de Kaplan-Meier, le taux de SSMi à 3 ans s'établissait à 90,7 % dans le groupe KISQALI + IA comparativement à 87,6 % dans le groupe IA seul, ce qui représente un avantage absolu de 3,1 % en faveur de l'association KISQALI-IA (voir le Tableau 20 et la Figure 1).

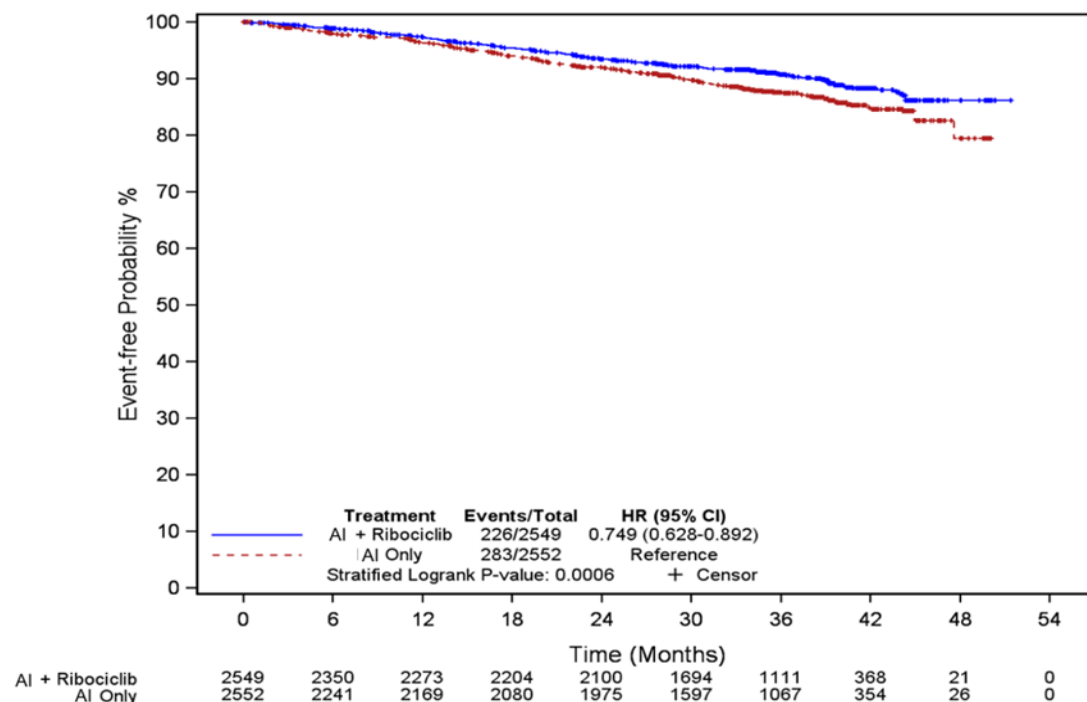
Des résultats comparables ont été observés quant à la survie sans maladie à distance (SSMd). Au total, 204 (8,0 %) et 256 (10 %) événements liés à la SSMd ont été recensés dans le groupe KISQALI + IA et le groupe IA seul, respectivement (RRI de 0,749; IC à 95 % de 0,623 à 0,900; valeur de *p* de 0,0010). Les données de survie globale restent fragmentaires. Après un suivi médian de 35,9 mois, 172 patients (3,5 %) étaient décédés, soit 84/2549 (3,3 %) dans le groupe KISQALI + IA et 88/2552 (3,4 %) dans le groupe IA seul.

Tableau 20 Évaluation finale de l'efficacité (SSMi et SSMd) par l'investigateur de l'étude NATALEE (O12301C) (population en intention de traiter; à la date butoir du 21 juillet 2023)

| | KISQALI + IA* N = 2549 | IA N = 2552 |
|--|---------------------------|----------------|
| Survie sans maladie invasive (SSMi^a) | | |

| | | |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Nombre de patients ayant présenté un événement lié à la SSMi (n, %) | 226 (8,9 %) | 283 (11,1 %) |
| Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) | 0,749 (de 0,628 à 0,892) | |
| Valeur de p^b | 0,0006 | |
| Survie sans maladie invasive à 36 mois (% , IC à 95 %) | 90,7 (de 89,3 à 91,8) | 87,6 (de 86,1 à 88,9) |
| Survie sans maladie à distance (SSMd^c) | | |
| Nombre de patients ayant présenté un événement lié à la SSMd (n, %) | 204 (8,0 %) | 256 (10 %) |
| Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) | 0,749 (de 0,623 à 0,900) | |
| Valeur de p | 0,0010 | |
| <p><i>IC = intervalle de confiance; N = nombre de patients</i></p> <p>^a SSMi = temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier des événements suivants : récurrence locorégionale, récurrence à distance, apparition d'un cancer invasif du sein ipsilatéral ou contralatéral ou apparition d'un deuxième cancer invasif primitif ailleurs que dans les seins ou décès (toutes causes confondues).</p> <p>^b La valeur de p nominale a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié unilatéral.</p> <p>^c SSMd = temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier des événements suivants : récurrence à distance, décès (toutes causes confondues) ou apparition d'un deuxième cancer primitif ailleurs que dans les seins (excluant le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde).</p> <p>* IA = inhibiteur de l'aromatase – létrozole ou anastrozole</p> | | |

Figure 1 Courbe de la SSMi de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'étude NATALEE (O12301C) (population en intention de traiter; à la date butoir du 21 juillet 2023)

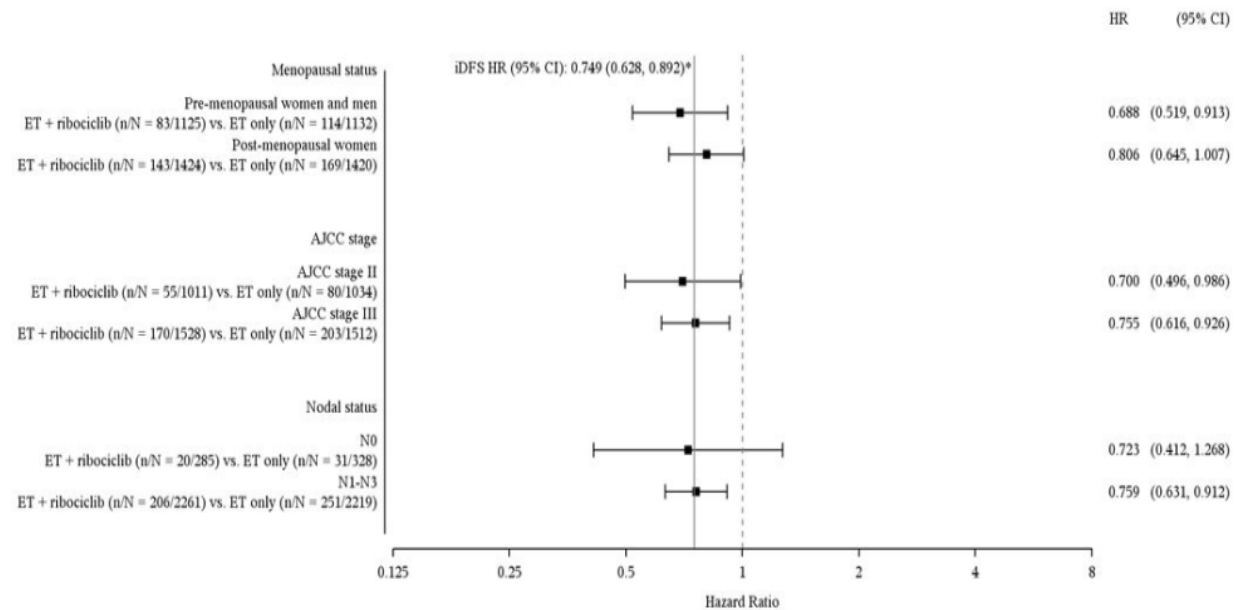


IA = inhibiteur de l'aromatase; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

Valeur de p unilatérale calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.

| | |
|----------------------------|--|
| English | French |
| Event-free probability (%) | Probabilité de survie sans événement (%) |
| Treatment | Traitement |
| Events/Total | N ^{bre} d'événements/total |
| HR (95% CI) | RRI (IC à 95 %) |
| AI + Ribociclib | IA + ribociclib |
| 226/2549 | 226/2549 |
| 0.749(0.628-0.892) | 0,749 (de 0,628 à 0,892) |
| AI Only | IA seul |
| 283/2552 | 283/2552 |
| Reference | Témoin |
| Stratified Logrank P-value | Valeur de p calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié |
| Time (Months) | Mois écoulés |
| + Censor | + Censuration |

Figure 2 Diagramme en forêt de la SSMi d'après l'analyse par sous-groupes, fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'étude NATALEE (O12301C) (population en intention de traiter; à la date butoir du 21 juillet 2023)



L'amélioration constante de la SSMi était généralement observable dans tous les sous-groupes, y compris dans les principaux sous-groupes :

- Stade anatomique du cancer : stade III (RRI de 0,755; IC à 95 % : de 0,616 à 0,926); stade II (RRI de 0,700; IC à 95 % : de 0,496 à 0,986)
- Statut ménopausique : femmes en préménopause et hommes (RRI de 0,688; IC à 95 % : de 0,519 à 0,913); femmes ménopausées (RRI de 0,806; IC à 95 % : de 0,645 à 1,007)
- Statut ganglionnaire : sans atteinte ganglionnaire (N0) (RRI de 0,723; IC à 95 % : de 0,412 à 1,268); avec atteinte ganglionnaire (N1-N3) (RRI de 0,759; IC à 95 % : de 0,631 à 0,912)

Bien que les estimations pour les patients sans atteinte ganglionnaire (N0) et avec atteinte ganglionnaire (N1-N3) aient été similaires, les patients sans atteinte ganglionnaire (N0) ne représentaient que 12 % de la population de l'étude NATALEE, ce qui empêche de tirer des conclusions fiables quant aux avantages du traitement dans ce sous-groupe.

| English | French |
|--|---|
| Menopausal status | Statut ménopausique |
| Pre-menopausal women and men | Femmes en préménopause et hommes |
| ET + ribociclib (n/N = XX/XXXX) vs. ET only (n/N = XX/XXX) | TE + ribociclib (n/N = XX/XXXX) vs TE seul (n/N = XX/XXX) |
| Post-menopausal women | Femmes ménopausées |
| AJCC stage | Stadification de l'AJCC |
| AJCC stage XX | Stade XX selon l'AJCC |
| Nodal status | Statut ganglionnaire |

| | |
|--|---|
| iDFS HR (95% CI): 0.749 (0.628, 0.892) | RRI de la survie sans maladie invasive (IC à 95 %) : 0,749 (de 0,628 à 0,892) |
| Hazard ratio | Rapport des risques instantanés |
| HR (95% CI) | RRI (IC à 95 %) |

Cancer du sein avancé ou métastatique chez des patientes n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie avancée

Tableau 21 Résumé des données démographiques des patientes dans l'étude clinique CLEE011A2301 (MONALEESA-2) sur le cancer du sein avancé ou métastatique

| N° de l'essai | Plan de l'essai | 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. 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. 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 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 néoadjuvante ou adjuvante, et 51,3 % d'entre elles avaient reçu un traitement antihormonal néoadjuvant 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.

Résultats de l'étude

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 0,0000329 [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 néoadjuvante, en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire, et de métastases uniquement osseuses (Figure 3).

Les données actualisées sur la courbe de SSP (méthode de Kaplan-Meier) sont présentées à la Figure 3. 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 22, 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 le ribociclib 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, l'investigateur a jugé que la maladie ne montrait aucune progression chez 54,7 % des patientes traitées par le ribociclib et le létrozole et chez 35,9 % de celles du groupe témoin et létrozole.

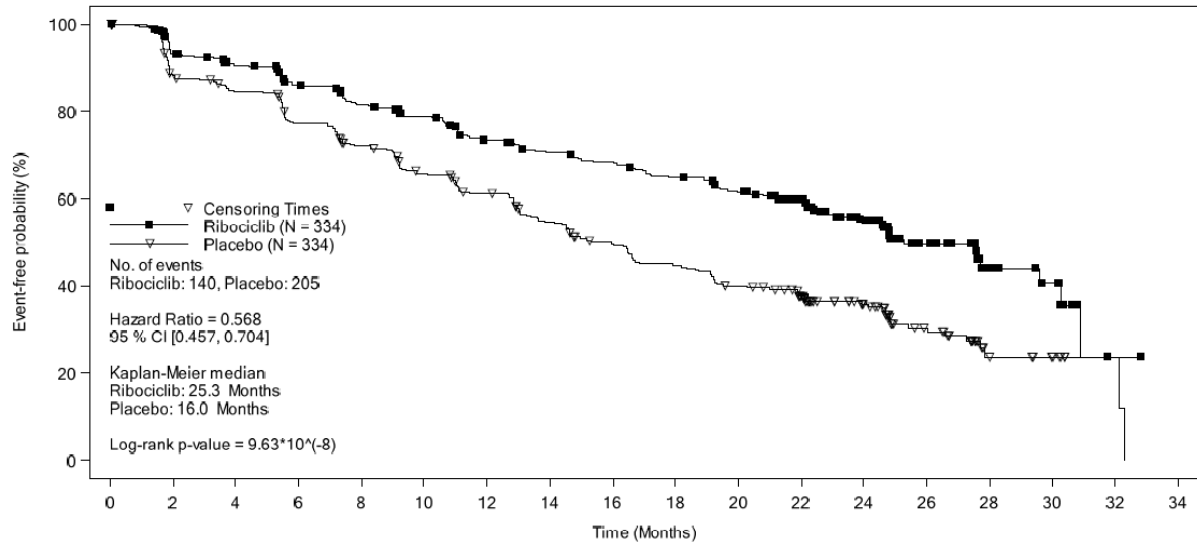
Tableau 22 Évaluation de l'efficacité par l'investigateur de l'étude MONALEESA-2 (à la date butoir du 2 janvier 2017)

| | Ribociclib + 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 3 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'étude MONALEESA-2 (ensemble complet de données; à la date butoir du 2 janvier 2017)

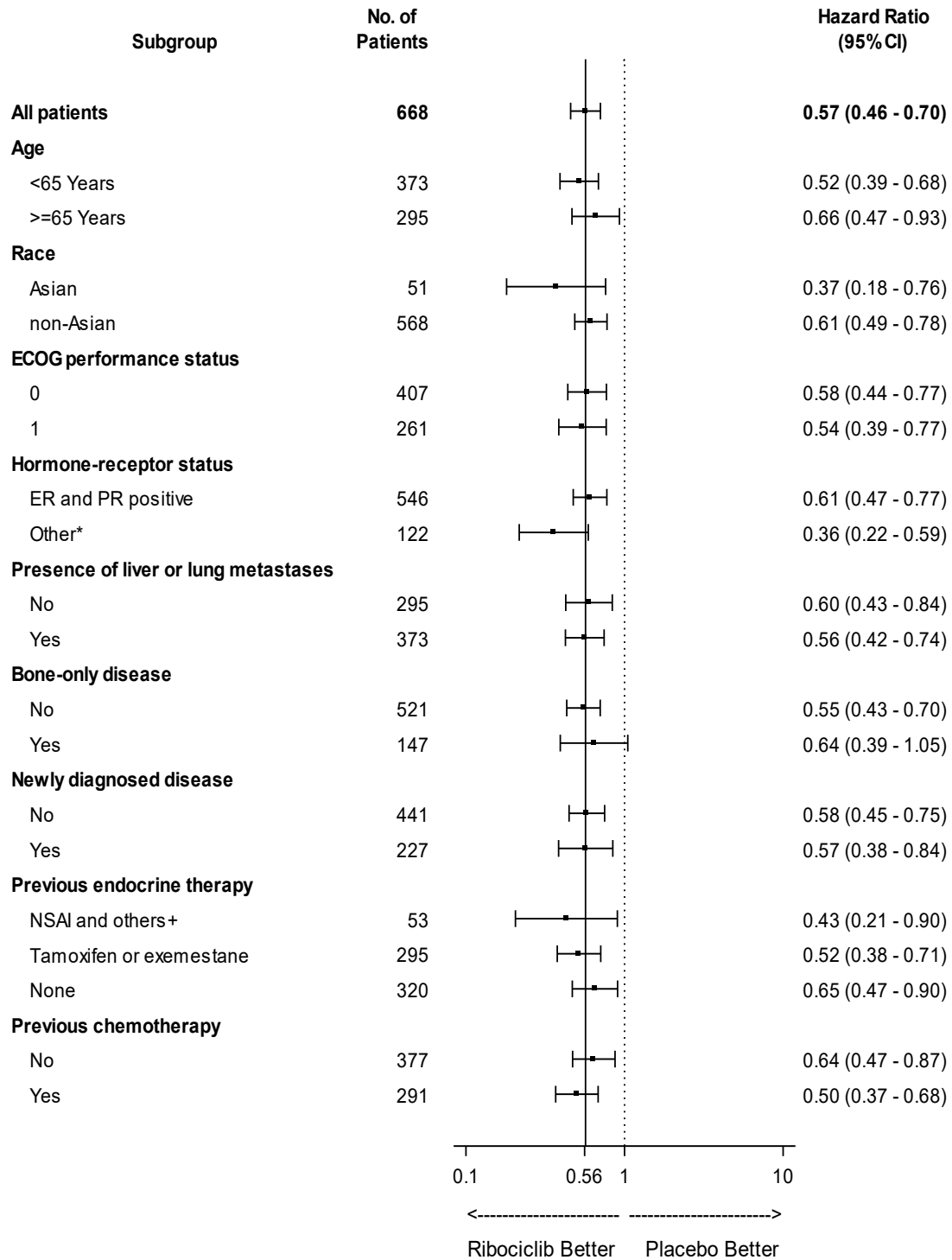


| | Number of patients still at risk | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Time | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 |
| Ribociclib | 334 | 294 | 277 | 257 | 240 | 227 | 207 | 196 | 188 | 176 | 164 | 132 | 97 | 46 | 17 | 11 | 1 | 0 |
| Placebo | 334 | 279 | 265 | 239 | 219 | 196 | 179 | 156 | 138 | 124 | 110 | 93 | 63 | 34 | 10 | 7 | 2 | 0 |

| 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 4 Diagramme en forêt de la SSP enregistrée dans les divers sous-groupes, fondé sur l'évaluation de l'investigateur de l'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 exemestane Aucun |
| Previous chemotherapy No | Chimiothérapie antérieure Non |

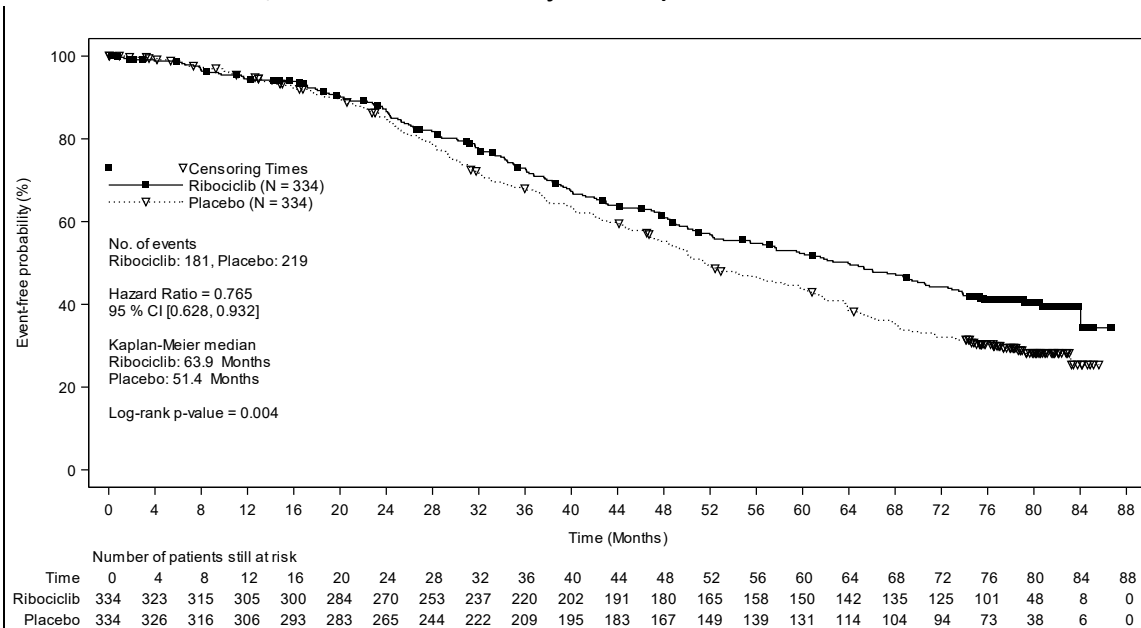
| Yes | Oui |
|---|--|
| Ribociclib Better | Ribociclib supérieur |
| Placebo Better | Placebo supérieur |
| <p>IMPORTANT NOTE: In all figures, change periods with commas. Examples:</p> <p>0.56 (0.43 – 0.52)</p> <p>0.52 (0.39 – 0.72)</p> <p>0.1</p> <p>0.56</p> | <p>0,56 (0,43 – 0,52)</p> <p>0,52 (0,39 – 0,72)</p> <p>0,1</p> <p>0,56</p> |

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 pronostiques 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 ribociclib-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 néoadjuvante, 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 vs 13,4 mois respectivement pour l’association ribociclib et l’association témoin) ou non (RRI : 0,597 [IC à 95 % : de 0,426 à 0,837]; SSPm de 27,6 mois vs 18,2 mois).

Au moment de l’analyse finale de la survie globale (à la date butoir du 10 juin 2021), l’objectif secondaire principal de l’étude avait été atteint et une efficacité supérieure avait été démontrée par une prolongation de la SG 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 5.

Figure 5 Étude MONALEESA-2 (A2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier (ensemble complet de données; à la date butoir 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 unilatérale a été calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié.

| English | French |
|----------------------------------|--|
| Event-free probability (%) | Probabilité de survie sans événement (%) |
| Censoring times | Censuration |
| Ribociclib (N = 334) | Ribociclib (N = 334) |
| Placebo (N = 334) | Placebo (N = 334) |
| No. of events | N ^{bre} d'événements |
| Ribociclib: 181; Placebo: 219 | Ribociclib : 181; Placebo : 219 |
| Hazard ratio = 0.765 | Rapport des risques instantanés = 0,765 |
| 95 % CI (0.628, 0.932) | IC à 95 % (0,628, 0,932) |
| Kaplan-Meier median | Médiane selon la méthode de Kaplan-Meier |
| Ribociclib: 63.9 months | Ribociclib : 63,9 mois |
| Placebo: 51.4 months | Placebo : 51,4 mois |
| = Log-rank p value = 0,004 | Valeur de p calculée à l'aide du test de Mantel-Haenszel = 0,004 |
| Time (Months) | Mois écoulés |
| Number of patients still at risk | Nombre de patientes encore à risque |

| | |
|------|-------|
| Time | Temps |
|------|-------|

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 (COMPLEMENT-1)

Tableau 23 Résumé des données démographiques des patients dans l'étude clinique COMPLEMENT-1 sur le cancer du sein avancé ou métastatique

| N° de l'essai | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---------------------------------|--|---|---|--|------------------|
| LEE011 A2404 (Phase IIIb) | Étude ouverte, multicentrique sur le ribociclib (LEE011) en association avec le létrozole dans le traitement de femmes en préménopause ou ménopausées ou d'hommes atteints d'un cancer du sein avancé HR+, HER2- et n'ayant jamais reçu de traitement hormonal contre la maladie avancée | Voie d'administration : orale Posologie : Ribociclib (600 mg/jour par voie orale pendant 3 semaines suivies de 1 semaine sans traitement) + 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 à 7,5 mg tous les 28 jours par voie i.m. (<i>uniquement pour les femmes en préménopause et les hommes</i>)) 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 atteints d'un cancer du sein 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 l'association ribociclib et létrozole chez des femmes en préménopause ou ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein avancé RH+, HER2- et n'ayant jamais reçu de traitement hormonal contre la maladie avancée. Les femmes en préménopause et les hommes ont également reçu de la goséréline ou du leuprolide.

On a recruté dans cette étude 3246 patients, y compris 39 patients de sexe masculin, qui ont reçu KISQALI à 600 mg par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis de 7 jours sans traitement; et du létrozole à 2,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 28 jours; et de la goséréline à 3,6 mg sous forme d'implant sous-cutané injectable ou du leuprolide à 7,5 mg sous forme d'injection intramusculaire administrés le 1^{er} jour de chaque cycle de 28 jours. Les patients ont été traités jusqu'à ce que la maladie évolue ou que des effets toxiques inacceptables se manifestent.

Les patients de sexe masculin recrutés dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (plage de 33 à 80 ans). 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 %) ou noire (2,6 %); l'origine

ethnique de 17,9 % d'entre eux était inconnue. 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, touchant principalement les os et les viscères (69,2 % dans chaque cas). Le Tableau 24 résume les résultats relatifs à l'efficacité chez les patients de sexe masculin.

Résultats de l'étude

Tableau 24 Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude COMPLEMENT-1 (A2404) chez des patients de sexe masculin 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 réponse¹ Nombre de patients présentant une progression de la maladie : nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée | 2 : 15 (13,3 %) |
| Médiane (mois) | NR |
| IC à 95 % | (21,3, NA) |
| Nombre de patients présentant une durée de la réponse ≥ 12 mois : Nombre de patients présentant une RC ou RP confirmée | 12 : 15 (80,0 %) |
| Taux de bienfait clinique² | |
| 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 | 23 : 32 (71,9 %) |
| (IC à 95 %) | 53,3 et 86,3 |

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

*D'après les réponses confirmées.

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

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

Tableau 25 Résumé des données démographiques des patientes dans l'étude clinique CLEE011E2301 (MONALEESA-7) sur le cancer du sein avancé ou métastatique

| N° de l'essai | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de 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 (létrazole ou anastrozole; groupe ribociclib) à l'association placebo-goséréline + tamoxifène ou IANS (létrazole 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 le cancer du sein avancé | Voie d'administration : orale Posologie : Groupe 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 (létrazole 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 (létrazole 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 comparative avec placebo 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 péri-ménopause atteintes d'un cancer du sein avancé RH+, 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 (létrazole 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 1^{er} jour 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. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer d'un traitement endocrinien à un autre.

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 néoadjuvante; 39,6 % avaient reçu un traitement endocrinien adjuvant, et 0,7 %, un traitement endocrinien néoadjuvant 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, respectivement.

Résultats de l'étude

L'objectif principal de l'étude (paramètre d'évaluation de l'efficacité) 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 à partir de l'ensemble complet de données, ont été confirmés par un examen radiologique effectué à l'insu par un comité central indépendant.

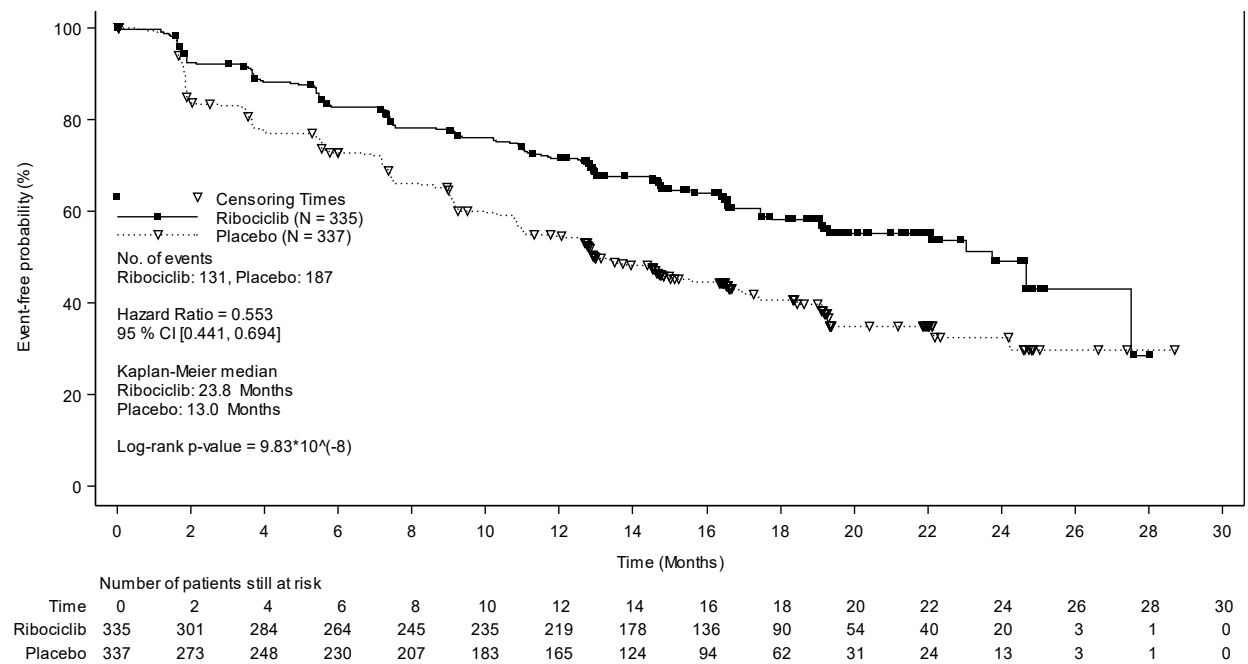
Au moment de la première analyse de la SSP, la durée médiane du suivi était de 19,2 mois.

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-non estimable) 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 cadrerait avec les valeurs obtenues dans l'ensemble de la population à l'étude indépendamment des agents administrés en association. Les données sur l'efficacité sont présentées au Tableau 26, et les courbes de SSP de Kaplan-Meier sont illustrées aux Figures 6 et 7. Les résultats obtenus chez les patientes traitées par KISQALI + IANS étaient uniformes dans tous les sous-groupes d'âge, de race, d'antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante, ainsi qu'en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses (Figure 8).

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 6 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'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 | Ribociclib : 23,8 mois |
| Placebo: 13.0 months | 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 |

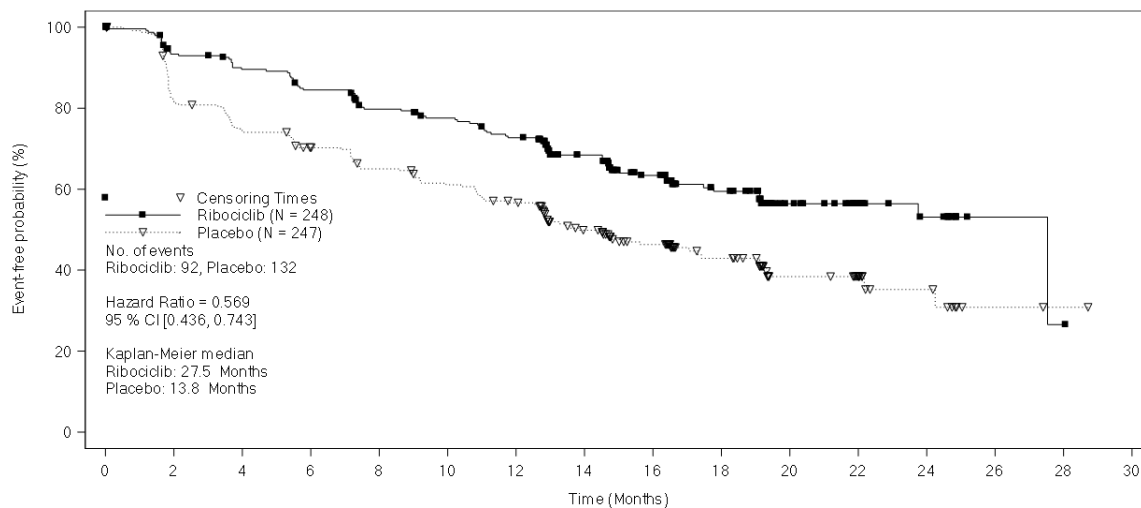
Tableau 26 Résultats relatifs à l'efficacité d'après l'évaluation de l'investigateur de l'étude MONALEESA-7 (CLEE011E2301) (patientes ayant reçu un IANS; à la date butoir du 20 août 2017)

| 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) |

^aTRG : 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

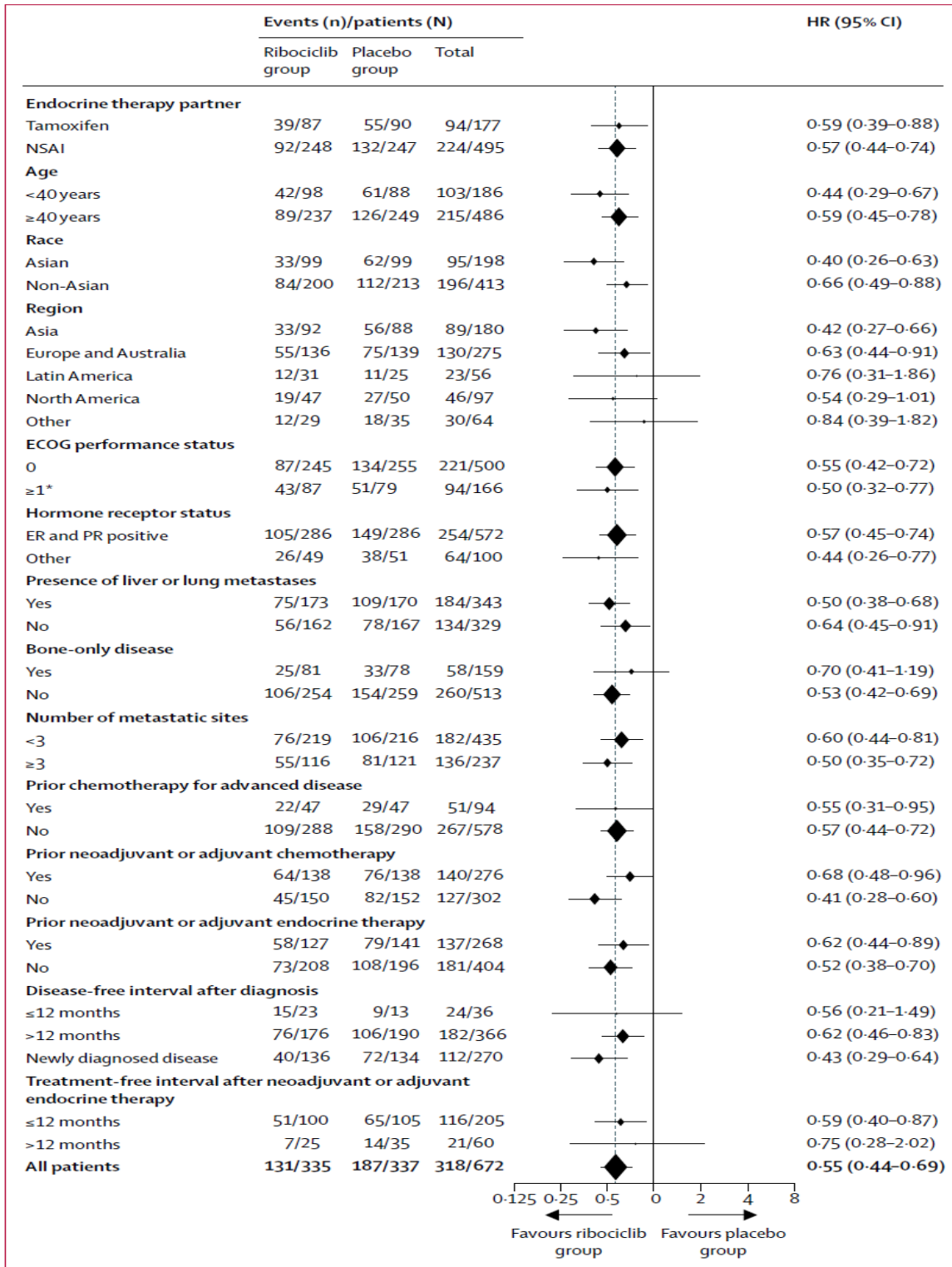
Figure 7 Courbe de la SSP de Kaplan-Meier fondée sur l'évaluation par l'investigateur des patientes ayant reçu un IANS – Étude MONALEESA-7 (à la date butoir du 20 août 2017)



| Time | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Ribociclib | 248 | 223 | 212 | 199 | 183 | 175 | 163 | 132 | 100 | 66 | 38 | 27 | 15 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 247 | 195 | 177 | 163 | 149 | 138 | 126 | 95 | 72 | 48 | 25 | 19 | 9 | 2 | 1 | 0 |

| English | French |
|---|---|
| Event-free probability (%) | Probabilité de survie sans événement (%) |
| Censoring times | Censuration |
| No. of events | N ^{bre} d'événements |
| 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 8 Diagramme en forêt de la SSP fondé sur l'évaluation par l'investigateur des patientes ayant reçu un IANS¹ (à la date butoir du 20 août 2017)



| English | French |
|--------------------------------------|--|
| Events (n)/patients (N) | Événements (n)/patientes (N) |
| Ribociclib group | Groupe ribociclib |
| Placebo group | Groupe placebo |
| Total | Total |
| HR (95% CI) | RRI (IC à 95 %) |
| Endocrine therapy partner | Agent d'hormonothérapie |
| Tamoxifen | Tamoxifène |
| NSAI | IANS |
| Age | Âge |
| <40 Years | <40 ans |
| ≥40 Years | ≥40 ans |
| Race | Origine ethnique |
| Asian | Asiatique |
| Non-Asian | Non asiatique |
| Region | Région |
| Asia | Asie |
| Europe and Australia | Europe et Australie |
| Latin America | Amérique latine |
| North America | Amérique du Nord |
| Other | Autre |
| ECOG Performance status | Indice fonctionnel ECOG |
| 0 | 0 |
| ≥1* | ≥ 1* |
| Hormone receptor status | Expression de récepteurs hormonaux |
| ER and PR positive | RE ⁺ et RP ⁺ |
| Other | Autre |
| Presence of lung or liver metastasis | Présence de métastases pulmonaires ou hépatiques |
| Yes | Oui |
| No | Non |
| Bone-only disease | Lésions osseuses seulement |
| Yes | Oui |
| No | 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 néoadjuvante ou adjuvante Oui Non |
| Prior Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy Yes No | Antécédents de traitement endocrinien néoadjuvant 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 Maladie nouvellement diagnostiquée |
| Treatment-free interval after neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy ≤ 12 months > 12 months | Intervalle sans traitement après le traitement endocrinien néoadjuvant 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 the subgroup analysis. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ER=oestrogen receptor. HR=hazard ratio. NSAI=non-steroidal aromatase inhibitor. | Toutes les analyses de sous-groupes représentées étaient prévues au protocole. La taille des points de données est proportionnelle au nombre de patientes prises en considération dans l'analyse de sous-groupe. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RE = récepteur des œstrogènes; RRI = rapport des risques instantanés; IANS = inhibiteur de l'aromatase |

PR=progesterone receptor. *One patient had an ECOG performance status of 2.

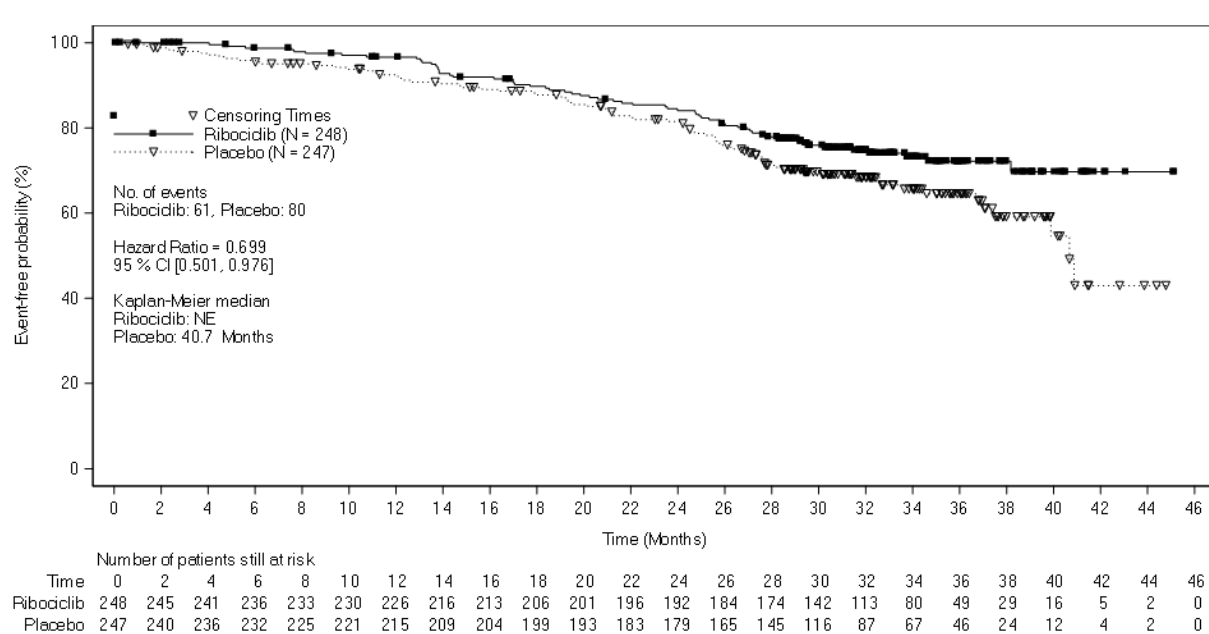
non stéroïdien; RP = récepteur de la progestérone.
*Une patiente affichait un indice de performance ECOG de 2.

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.

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 9), 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 NE) dans le groupe témoin. Les sujets ont 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 9 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 |
| No. of events | N ^{bre} d'événements |
| 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 : NE 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 NE) [RRI : 0,660 (IC : de 0,503 à 0,868)].

Tableau 27 Résumé des données démographiques des patients dans l'étude CLEE11F2301 (MONALEESA-3) sur le cancer du sein avancé ou métastatique

| N° 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 visant à évaluer l'association ribociclib + fulvestrant chez des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2- n'ayant jamais reçu de traitement endocrinien ou en ayant reçu un 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 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) 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. | 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) | Femmes ménopausées et hommes |

L'emploi de KISQALI en association avec le fulvestrant a été évalué dans le cadre de l'étude

MONALEESA-3, une étude comparative avec placebo menée à double insu avec répartition aléatoire chez des femmes ménopausées et des hommes 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) comprenait des patients atteints d'un cancer du sein avancé de novo jamais traité par hormonothérapie et des patients dont la maladie avait récidivé plus de 12 mois après que leur hormonothérapie néoadjuvante 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 administré par voie intramusculaire les 1^{er} et 15^e jours du 1^{er} cycle, le 1^{er} jour du 2^e cycle, 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 à leur 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 néoadjuvante; 58,5 % des sujets avaient reçu un traitement endocrinien adjuvant et 1,4 %, un traitement endocrinien néoadjuvant avant leur admission. Les métastases étaient seulement osseuses ou étaient viscérales dans environ 21 % et 60,5 % des cas, respectivement.

Résultats de l'étude

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.

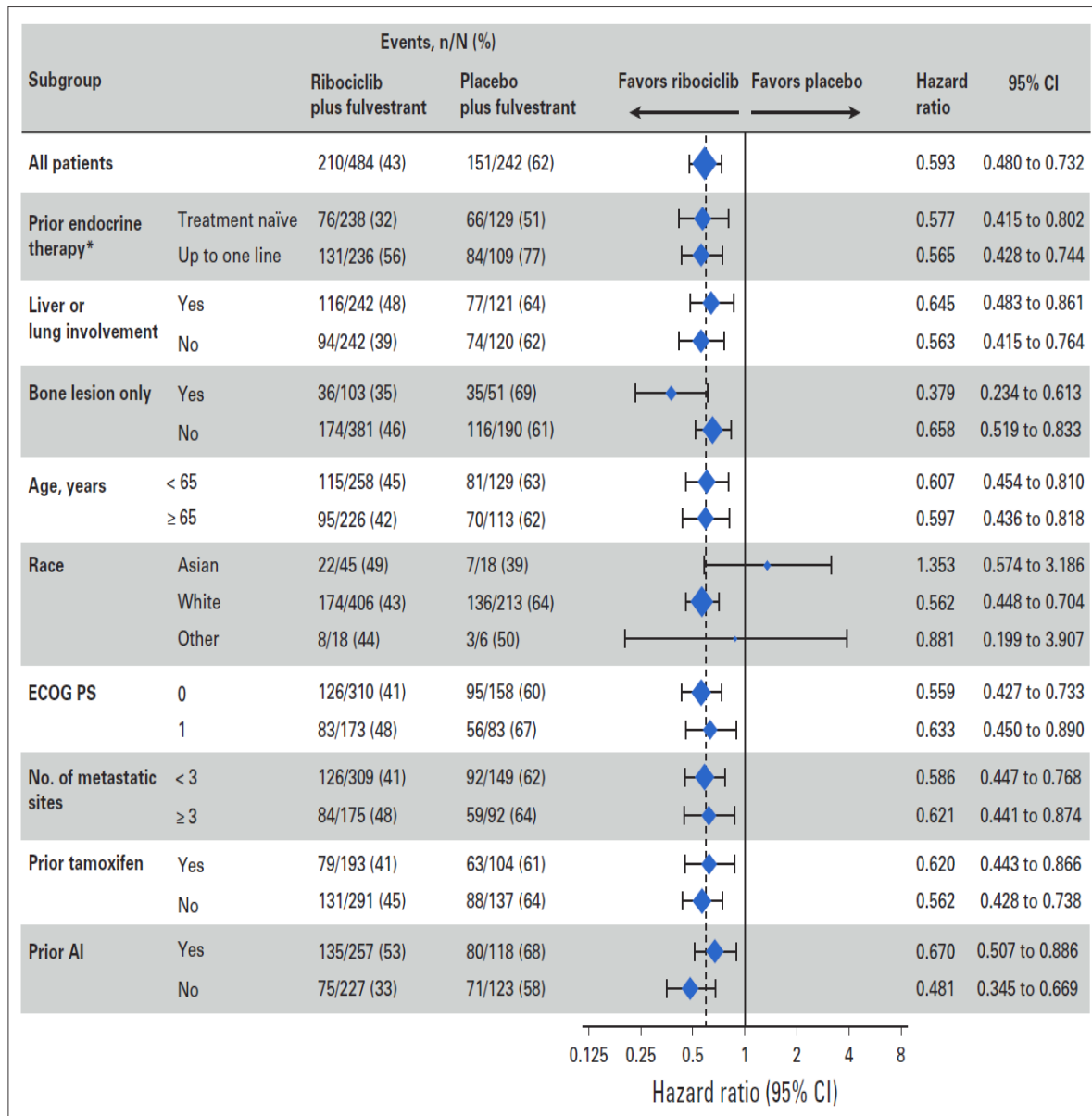
Les résultats de la première analyse de l'efficacité témoignent d'une amélioration statistiquement significative de la SSP avec l'association KISQALI-fulvestrant comparativement à l'association placebo-fulvestrant, la réduction du risque relatif de progression ou de décès ayant été estimée à 41 % en 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 = 0,0000041). Les résultats analytiques actualisés obtenus pour la SSP étaient 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 néoadjuvante, 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 10 sous forme de diagramme en forêt.

Figure 10 Diagramme en forêt des résultats de la première analyse de la SSP fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'étude CLEE011F2301 (ensemble complet de données; à la date butoir du 3 novembre 2017)



| 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 | Atteinte hépatique ou pulmonaire |
| Yes | Oui |
| No | Non |
| Bone lesion only | Lésions osseuses seulement |
| Yes | Oui |
| No | Non |
| Age | Âge, ans |
| < 65 | < 65 |
| ³ 65 | ³ 65 |
| Race | Race |
| Asian | Asiatique |
| White | Blanche |
| Other | Autre |
| ECOG PS | IF ECOG |
| Number of metastatic sites | Nombre de foyers métastatiques |
| < 3 | < 3 |
| ≥ 3 | ≥ 3 |
| Prior Tamoxifen | Traitement antérieur par le tamoxifène |
| Yes | Oui |
| No | Non |
| Prior AI | Traitement antérieur par un IA |
| Yes | Oui |
| No | 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 risques 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; IF ECOG : indice fonctionnel de l'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 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 28 présente un résumé des résultats actualisés obtenus pour la SSP et la Figure 13 illustre la courbe de Kaplan-Meier.

Tableau 28 Étude MONALEESA-3 (F2301) – Résultats analytiques actualisés obtenus pour la SSP (à la date butoir du 3 juin 2019)

| | | |
|---|---|--|
| | | |
| Population totale | Ribociclib + 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 récurrence 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) | |

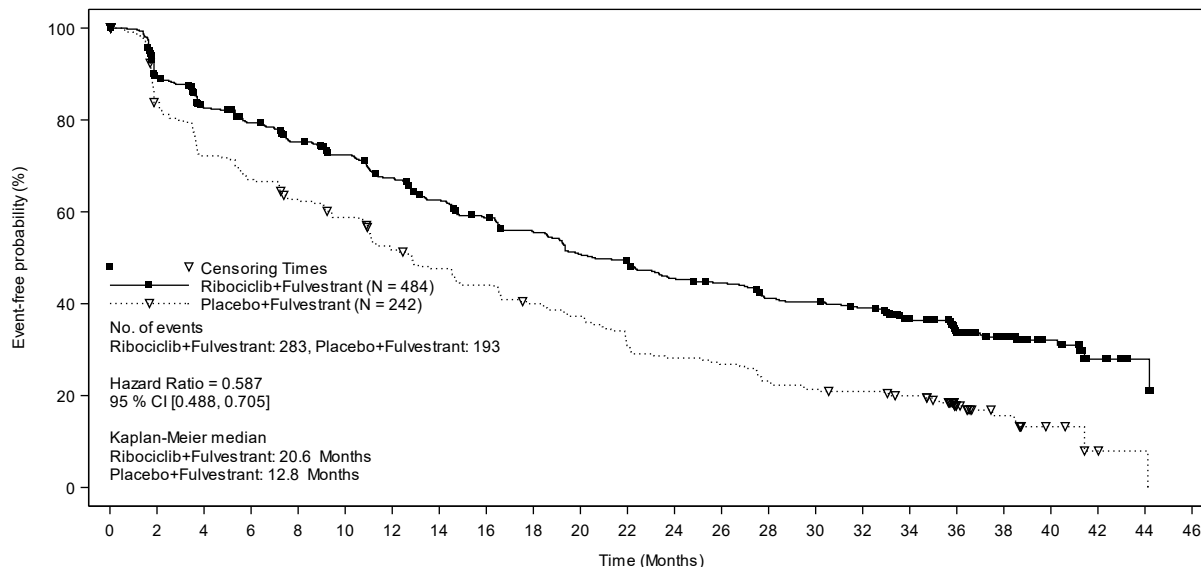
IC = intervalle de confiance

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

Traitement de deuxième intention ou récurrence précoce = cas de récurrence de la maladie survenue pas plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant, mais sans traitement contre une maladie avancée ou métastatique (récurrence précoce), cas de récurrence survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néoadjuvant 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 néoadjuvant ou adjuvant préalable contre 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 11 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP actualisée au terme d'une analyse fondée sur l'évaluation de l'investigateur de l'étude MONALEESA-3 (F2301) (ensemble complet de données; à la date butoir du 3 juin 2019)

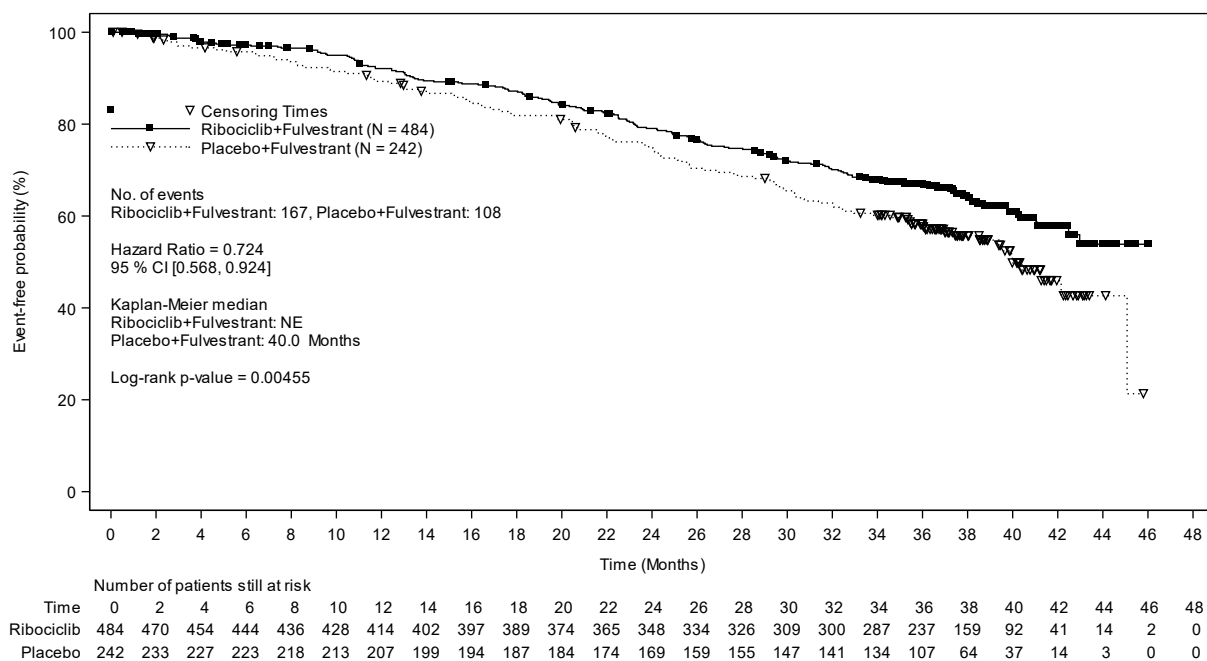


| Time | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Ribociclib | 484 | 403 | 364 | 346 | 323 | 305 | 282 | 258 | 239 | 225 | 205 | 198 | 181 | 174 | 159 | 156 | 149 | 127 | 92 | 65 | 29 | 11 | 4 | 0 |
| Placebo | 242 | 195 | 168 | 156 | 144 | 134 | 116 | 106 | 98 | 88 | 82 | 68 | 62 | 59 | 51 | 47 | 45 | 41 | 21 | 13 | 6 | 2 | 1 | 0 |

| | |
|---|---|
| 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) | Rapport des risques instantanés = 0,587 IC à 95 % (0,488, 0,705) |
| Kaplan-Meier median | 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 |

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 12) et uniforme dans les sous-groupes de sujets ayant antérieurement subi un traitement endocrinien (Figures 13 et 14) et dans tous les autres sous-groupes.

Figure 12 Étude MONALEESA-3 (F2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier (ensemble complet de données; à la date butoir du 3 juin 2019)



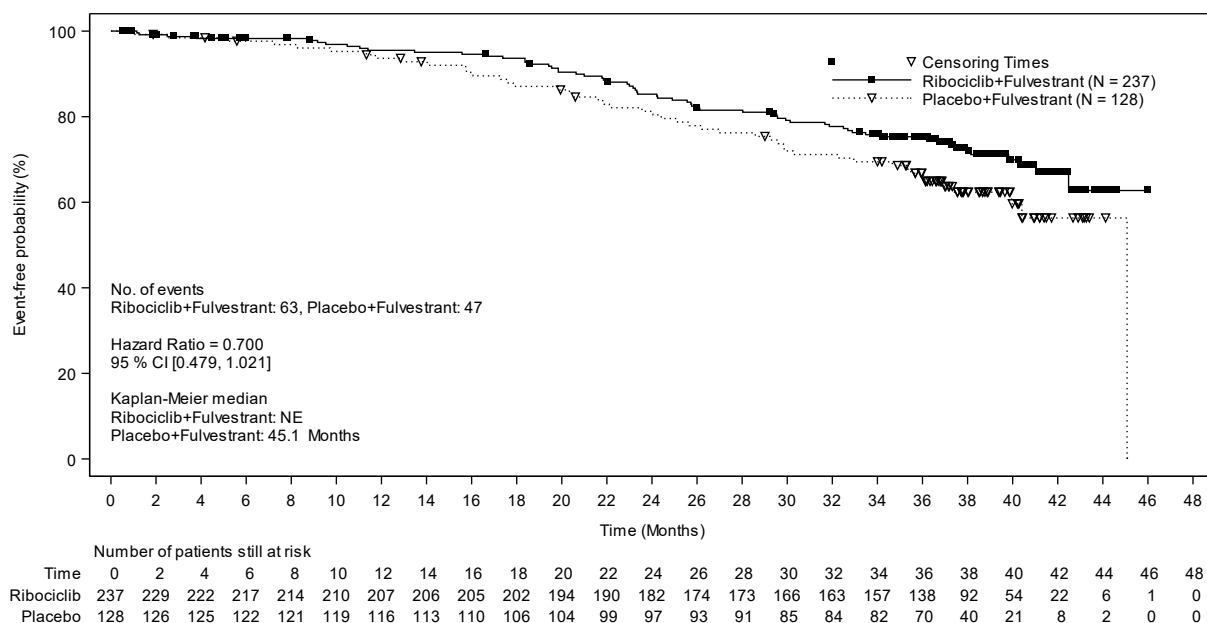
| English | French |
|---|---|
| Event-free probability (%) | Probabilité de survie sans événement (%) |
| Censoring time | Censuration |
| No. of events | N ^{bre} d'événements |
| Ribociclib+fulvestrant: 167; placebo+fulvestrant: 108 | Ribociclib + fulvestrant : 167; placebo + fulvestrant : 108 |
| 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 : NE 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 contre 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 13 Étude MONALEESA-3 (F2301) – Courbe de la SG de Kaplan-Meier tracée pour les sujets traités en première intention¹ (ensemble complet de données; à la date butoir du 3 juin 2019)



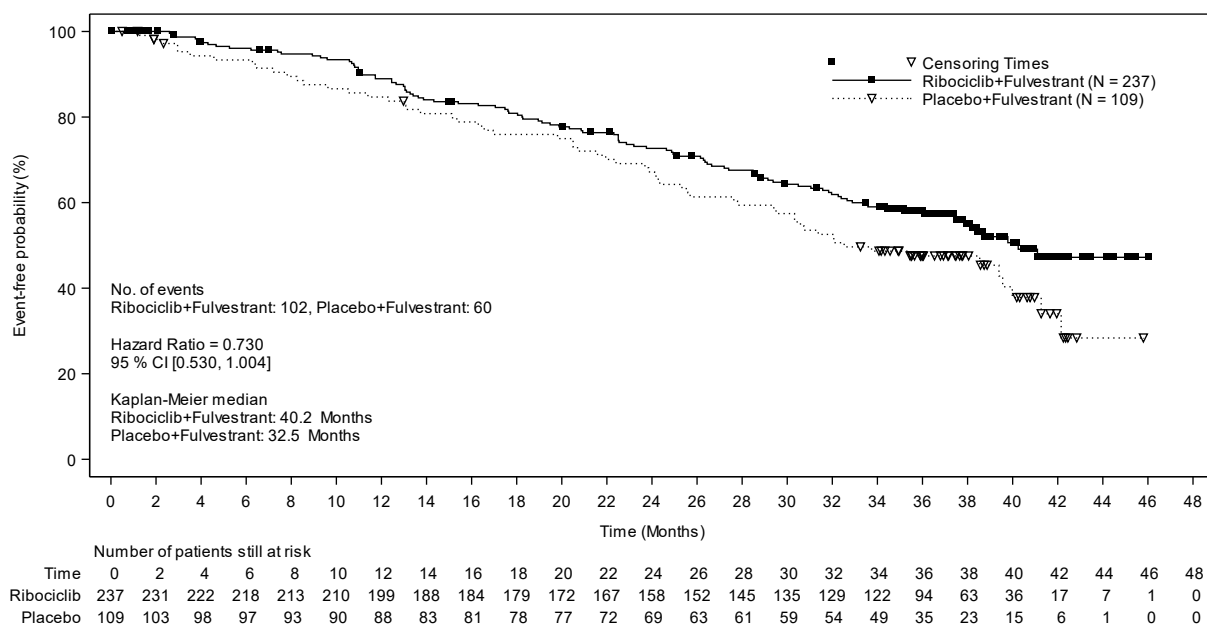
| | |
|---|--|
| English | French |
| Event-free probability (%) | Probabilité de survie sans événement (%) |
| Censoring time | Censuration |
| No. of events | N ^{bre} d'événements |
| Ribociclib+fulvestrant: 63; placebo+fulvestrant: 47 | Ribociclib + fulvestrant : 63; placebo + fulvestrant : 47 |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

| | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 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 instantanés a été calculé au moyen d'un modèle de Cox non stratifié.

¹Traitement 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 néoadjuvant ou adjuvant, mais sans traitement contre une maladie avancée ou métastatique.

Figure 14 Étude MONALEESA-3 (F2301) - Courbe de la SG de Kaplan-Meier tracée pour les sujets traités en deuxième intention ou présentant une récidive précoce¹ (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) | Rapport des risques instantanés = 0,730 IC à 95 % (0, 530, 1,004) |
| Kaplan-Meier median | 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 instantanés a été calculé au moyen d'un modèle de Cox non stratifié.

¹Traitement de deuxième intention ou récurrence précoce = cas de récurrence de la maladie survenue pas plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant, mais sans traitement contre une maladie avancée ou métastatique (récurrence précoce), cas de récurrence survenue plus de 12 mois après la fin d'un traitement endocrinien néoadjuvant 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 néoadjuvant ou adjuvant préalable contre 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 29 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 | | |
| T _{MAX} (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

- $ASC_T = ASC_{last}$

- 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 %.

- T_{max} : 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 µM (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 (> 2,0 µM), les valeurs de la CI₅₀ s'établissant à 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 antiproliférateurs du ribociclib. Dans la lignée de cellules Jeko-1 de lymphome du manteau contenant une translocation 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 CI_{50} > 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 CI_{50} étant inférieure à 1 μ M pour 16 de ces 18 lignées cellulaires, alors qu'elle a été supérieure à 1 μ M pour la majorité (21 sur 29) des lignées 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 phosphodiesterase 4d (PDE4d; CI_{50} de 0,59 μ M; n = 2), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de rat (CI_{50} de 6,3 μ M, n = 2), le récepteur de l'orexine de type 2 (inhibition de 70 % à 10 μ M) et le récepteur de l'apeline (inhibition de 54 % à 10 μ M). Les CI_{50} n'ont pas été établies dans le cas des deux derniers récepteurs.

On a constaté l'activité du LEQ803 sur la PDE4d (CI_{50} de 0,6 μ M), le canal sérotoninergique de type 3 (CI_{50} de 2,63 μ M), le canal neuronal nicotinique alpha 2 (CI_{50} de 5,7 μ M), le récepteur cannabinoïde CB1 (CI_{50} de 28 μ M), le récepteur périphérique de l'imidazoline I2 de rat (inhibition de 71 % à 10 μ M), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de lapin (inhibition de 84 % à 10 μ M) et le site de liaison 2 du canal sodique de cerveau de rat (inhibition de 70 % à 10 μ M). Les CI_{50} n'ont pas été établies dans le cas des trois dernières cibles.

Après l'administration de la dose recommandée de 600 mg, la C_{max} libre clinique de ribociclib est de 1,2 μ M, celle du LEQ803 étant de 0,03 μ M.

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 CI_{50} pouvant atteindre 53,0 μ M 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 CI_{50} de 24 μ M.

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 CI_{50} de 4,5 μ M.

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 C_{max} 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 \geq 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'ostéof ormation) 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 épидидymaire 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 13^e 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 ou 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, à des patientes atteintes d'un cancer avancé ou métastatique. 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) était respectivement inférieure et 2,5 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de 400 mg/jour.

Les anomalies de la thyroïde observées chez les mâles s'expliquent par l'induction d'enzymes microsomiques hépatiques propres aux rongeurs et ne devraient donc pas concerner les humains.

Les effets sur l'utérus ou le col utérin et sur les cellules de Leydig sont 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.

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 antioestrogène 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 destinés aux patient·e·s

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

Pr **KISQALI**^{MD}

comprimés de ribociclib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **KISQALI**^{MD}. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **KISQALI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

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 patient·e·s qui reçoivent ces médicaments.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

À quoi sert KISQALI :

KISQALI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), y compris :

- un cancer du sein au stade précoce, c'est-à-dire qui est confiné au sein ou qui pourrait s'être propagé aux ganglions lymphatiques de la région mammaire, sans propagation décelable à d'autres parties du corps, qui a été enlevé par chirurgie et qui possède certaines caractéristiques qui augmentent le risque de réapparition du cancer. KISQALI est employé en association avec un inhibiteur de l'aromatase, lequel est utilisé comme hormonothérapie anticancéreuse pour empêcher la réapparition du cancer après une chirurgie;
- un cancer du sein à un stade avancé ou métastatique, c'est-à-dire qui s'est développé hors du sein et s'est propagé aux ganglions lymphatiques de la région mammaire (localement avancé) ou à d'autres

parties du corps (métastatique). Dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique, KISQALI est employé en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase, comme première endocrinothérapie, ou
- le fulvestrant, comme première endocrinothérapie ou après la progression de la maladie chez les femmes ménopausées et les hommes recevant une endocrinothérapie.

Comment fonctionne KISQALI :

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.

Les ingrédients de KISQALI sont :

Ingrédient médicinal : succinate de ribociclib

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

KISQALI se présente sous la forme pharmaceutique suivant:

Comprimés; 200 mg de ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

N'utilisez pas KISQALI dans les cas suivants :

- 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 », ou vous présentez un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KISQALI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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;
- souffrez de déshydratation, de vomissements persistants ou d'un trouble alimentaire;
- souffrez d'un diabète;

- avez 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 :

Grossesse, allaitement et fertilité

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou pourriez le devenir, vous devrez en discuter avec votre professionnel de la santé 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 professionnel de la santé 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 professionnel de la santé 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.

Surveillance et examens : Avant que vous commenciez à prendre le médicament et périodiquement pendant le traitement, votre professionnel de la santé vous fera passer :

- un électrocardiogramme, pour mesurer l'activité électrique de votre cœur.
- des analyses sanguines pour évaluer :
 - votre taux d'électrolytes (y compris le potassium, le calcium, le phosphore et le magnésium)
 - votre taux de cellules sanguines
 - le fonctionnement de votre foie

Au cours du traitement par KISQALI, informez votre professionnel de la santé 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 de l'essoufflement. Si de tels symptômes apparaissent ou s'aggravent, informez-en votre professionnel de la santé 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 : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir 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), comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine 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, l'ibutilide, 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 (par exemple 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;
- certains médicaments (les statines) utilisés pour traiter un taux élevé de cholestérol, comme la simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine.

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 utiliser KISQALI :

Prenez KISQALI en suivant à la lettre la prescription de votre professionnel de la santé. Celui-ci 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 professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose ni le schéma d'administration de KISQALI sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.

Ne dépassez pas la dose prescrite par votre professionnel de la santé.

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.

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 :

KISQALI pour le traitement d'un cancer du sein au stade précoce: 400 mg administrés par voie orale (2 comprimés dosés à 200 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

KISQALI pour le traitement d'un cancer du sein avancé ou métastatique: 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KISQALI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous vomissez après avoir pris une dose, ne prenez pas de nouvelle dose ce jour-là. Si vous avez oublié de prendre une dose, jetez les comprimés correspondant à cette dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain, jusqu'à la fin du traitement de 21 jours. Ne compensez pas une dose oubliée en prenant une dose supplémentaire les jours suivants afin de ne pas modifier la période de 7 jours sans traitement.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de 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.

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

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 à leur égard

| Fréquence/effet secondaire/symptôme | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|---|---|-------------------|---|
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Très fréquent | | | |
| Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement, pâleur de la peau | | ✓ | |
| Gastro-entérite (infection de l'estomac et des intestins) : douleur abdominale, diarrhée, nausées et vomissements | | | ✓ |
| Infections : fièvre, sueurs ou frissons, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe, perte de poids, essoufflement, présence de sang dans les expectorations, ulcères sur le corps, diarrhée ou maux de ventre, régions chaudes ou douloureuses sur le corps ou sensation de grande fatigue | | | ✓ |
| 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 ecchymoses (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 | | | |
| Fréquent | | | |
| Dépression (sentiments de tristesse ou de désespoir qui durent longtemps) | | v | |
| Évanouissement (syncope) | | | v |
| Neutropénie fébrile : 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 | | | v |
| Problèmes cardiaques : douleur ou malaise à la poitrine, palpitations, battements cardiaques rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement (perte de conscience), mort subite | | | v |
| Allongement de l'intervalle QT (modification de l'activité électrique du cœur) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement, perte de conscience, convulsions | | | v |
| 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 | | v | |
| Faibles taux de calcium : crampes et spasmes musculaires, engourdissement et sensation de picotement dans les mains, les pieds et le visage | | | v |
| Faible taux de plaquettes : saignements spontanés ou apparition soudaine d'ecchymoses (bleus) | | | v |
| Faible taux de potassium : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire | | | v |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Vertiges (une sensation d'étourdissements) | | v | |
| 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 | | | v |
| Septicémie et choc septique (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, émission d'urine faible ou nulle, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides | | | v |
| Fréquence inconnue | | | |
| Pneumonite/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire) : difficulté à respirer, toux et essoufflement, fièvre, sensation de fatigue | | | v |
| 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) | | | v |

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une ou l'autre des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Votre professionnel de la santé conservera votre médicament au réfrigérateur; de votre côté, vous devez le conserver à une température se situant entre 20 et 25 °C pendant un maximum de 2 mois. Gardez le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.
- Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur KISQALI :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (<http://www.novartis.ca>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

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

Date d'approbation : 2026-03-12

KISQALI est une marque déposée.