

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

abémaciclib

**VERZENIOS 50, 100 et  
150 mg,**

comprimés pelliculés

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Cancer du sein précoce RH+/HER2-
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement « en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute »**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive
- de l'absence de démonstration sur la survie globale,
- du profil de tolérance marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections,

La Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) est un traitement de première intention à administrer en association à une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

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

Selon l'EMA et les données cliniques, le haut risque de rechute est défini par les patients ayant :

- $\geq 4$  ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs
- ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire  $\geq 5$  cm

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>MODERE</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès par rapport à l'hormonothérapie standard seule.</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) lors de l'analyse principale et de la suggestion du maintien de l'effet après un suivi médian de 42 mois avec une différence modeste de 5,6 points, avec un effet principalement sur les rechutes à distance ; mais de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances</li> <li>– de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour (données immatures sur ce critère) ;</li> <li>– du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, particulièrement en début de traitement</li> </ul> <p>la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) <b>par rapport à l'hormonothérapie standard seule.</b></p>
<b>Population cible</b>	La population cible incidente de patient atteint d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire et à haut risque de rechute est comprise <b>entre 8 000 et 13 500 nouveaux patients par an.</b>
<b>Demande de données</b>	<p>La commission souhaite être destinataire des résultats de suivi à 5 ans de l'étude MonarchE de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) dans le cadre de l'AMM (Date prévisionnelle : 2025), ainsi que des données finales de survie globale (Date estimée selon le CSR : fin 2024) afin de pouvoir apprécier l'effet de l'abémaciclib sur la mortalité.</p> <p>De plus, elle souhaiterait également être destinataire des données de l'étude PostMonarch afin de lever l'incertitude sur l'impact de l'utilisation de l'abémaciclib au stade précoce sur l'efficacité ultérieure des anti-CDK4/6 au stade métastatique (Date prévisionnelle : 2026).</p> <p><b>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.</b></p>
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	15
<b>4. Discussion</b>	<b>15</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>16</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	16
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2023

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions dus le contexte	Il s'agit d'une demande de réévaluation du SMR, ASMR, place dans la stratégie et population cible de VERZENIOS (abémaciclib) dans le cancer du sein précoce RH+/HER2- sur la base de nouvelles données, après l'obtention d'un SMR insuffisant lors du passage en Commission de cette même demande d'extension d'indication.
DCI (code ATC) Présentations concernées	abémaciclib (L01EF03) <b>VERZENIOS 50 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 301 629 6 5) <b>VERZENIOS 100 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 301 629 8 9) <b>VERZENIOS 150 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 301 630 0 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LILLY FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM :</b> « VERZENIOS en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]</i> ) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute (voir rubrique 5.1). Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) »
AMM	– Date initiale (AMM centralisée) : 27/09/2018 (cancer du sein localement avancé ou métastatique), – Date de l'extension d'indication : 01/04/2022 (cancer du sein précoce). – PGR avec étude d'efficacité post-autorisation. – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Il s'agit d'un traitement administré par voie orale au dosage de 150 mg/ deux fois par jour qui doit être pris de manière continue pendant deux ans, ou jusqu'à la rechute de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable (Pour plus de précision, se référer au RCP)

<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6. C'est le 1 <sup>er</sup> de cette classe à avoir une AMM dans le cancer du sein précoce RH+/HER2-. A noter qu'au stade localement avancé ou métastatique il existe également le palbociclib et le ribociclib qui sont disponibles.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>En Europe</b> : VERZENIOS (abémaciclib) est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, en Ecosse, en Suède et en Finlande dans l'indication de l'AMM européenne. L'évaluation clinique a été positive mais le processus de remboursement est toujours en cours en Belgique, en Espagne, en Italie et au Portugal. Aux Pays-bas, son évaluation est toujours en cours.</li> <li>– <b>Aux Etats-unis</b> : VERZENIOS (abémaciclib) dispose d'une AMM avec un libellé non-superposable car restreint aux patients avec un taux de Ki-67 <math>\geq</math> 20% déterminé par un test autorisé par la FDA : « <i>VERZENIOS is a kinase inhibitor indicated in combination with endocrine therapy (tamoxifen or an aromatase inhibitor) for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor (HR)- positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive, early breast cancer at high risk of recurrence and a Ki-67 score <math>\geq</math>20% as determined by an FDA approved test</i> »</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM et évaluations précédents</b>	<p><b>Cancer du sein localement avancé et métastatique RH+/HER2-</b></p> <p>VERZENIOS (abémaciclib) a déjà été évalué par la Commission de la transparence (CT) en 2018<sup>1</sup> et 2021<sup>2</sup> dans le cancer du sein localement avancé et métastatique. Il avait alors obtenu un service médical (SMR) important uniquement : « Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrazole ou anastrozole) : en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante</li> <li>– en association au fulvestrant : en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie »</li> </ul> <p><b>Cancer du sein précoce RH+/HER2-</b> (indication concernée de l'avis)</p> <p>VERZENIOS (abémaciclib) a déjà été évalué par la Commission de la transparence (CT) en 2022<sup>3</sup> dans le cancer du sein précoce. Il avait alors obtenu un service médical (SMR) insuffisant compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la démonstration d'une faible taille d'effet (95,2 % vs 93,4 % ; <math>\Delta</math> = 1,8 points) de l'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie standard par rapport à ce même traitement seul, bien que statistiquement significative sur la survie sans maladie invasive ;</li> <li>– l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;</li> <li>– l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;</li> <li>– du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce.</li> </ul>

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de VERZENIOS (abémaciclib) en date du 12/12/2018

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de VERZENIOS (abémaciclib) en date du 03/02/2021

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de VERZENIOS (abémaciclib) en date du 14/09/2022

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Par ailleurs, les données fournies ne permettent pas d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 10 mai 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 24 mai 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) Association Patients en Réseau -PeR</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

Depuis la 1<sup>ère</sup> évaluation par la Commission de VERZENIOS (abémaciclib) dans le cancer du sein RH+/HER2- en septembre 2022, l'environnement médical reste inchangé.

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description et épidémiologie de la maladie

Avec une incidence estimée à 61 380 nouveaux cas par an en 2019<sup>4</sup>, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,7 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme<sup>5</sup>. Grâce, entre autres, au dépistage organisé, 90 à 95 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce.

Il existe différents sous-types de cancer du sein, le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et à récepteur 2 négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein<sup>6, 7</sup>.

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

Plusieurs facteurs pronostics défavorables supposés, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire<sup>8,9</sup> le grade de la tumeur initiale<sup>10</sup> et la taille de la tumeur primaire<sup>11</sup>. Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients connaissent rechute, soit sous forme de métastase à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale.

Selon les associations de patients, il existe de nombreux impacts psychologiques et physiques ayant des impacts sur la vie quotidienne, vie sociale, vie professionnelle et vie affective et sexuelle.

<sup>4</sup> Nombre, incidence et caractéristiques des nouvelles exonérations pour l'ALD « Tumeur maligne » par localisation - 2010 à 2021 <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/incidence-nouvelles-exonerations-ald-tumeur-maligne>

<sup>5</sup> Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France, 2019.

<sup>6</sup> Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014;106(5):dju055.

<sup>7</sup> Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 1 janv 2019;4(5):e000562.

<sup>8</sup> Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 9 nov 2017;377(19):1836-46

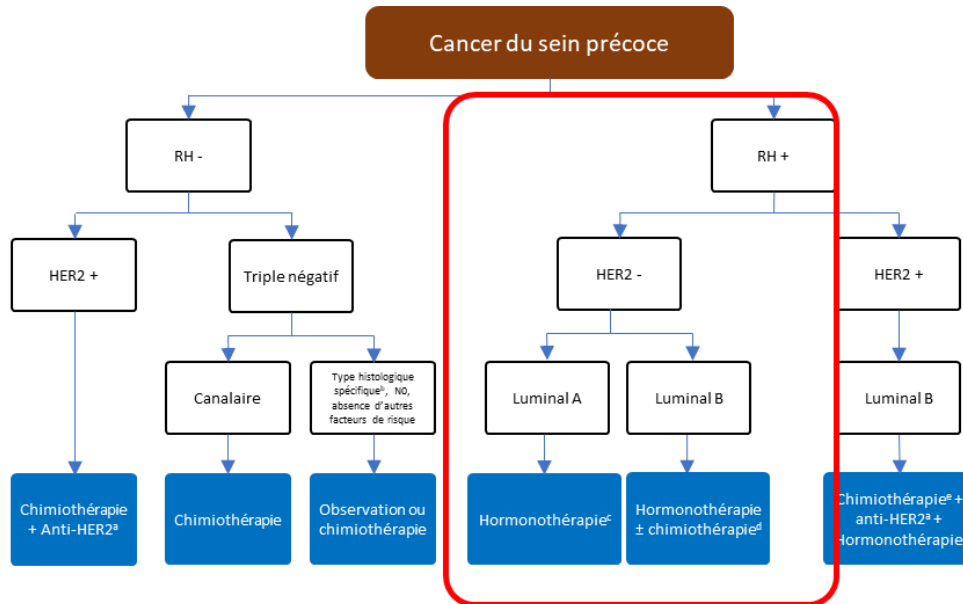
<sup>9</sup> Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 20 mars 2016;34(9):927-35.

<sup>10</sup> Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault M-C, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. BMC Cancer. déc 2018;18(1):171.

<sup>11</sup> Stuart-Harris R., Dahlstrom J.E., Gupta R., Zhang Y., Craft P. et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. the Breast. April 2019;44:153-159.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2- varie selon la présence de certains critères clinico-pathologiques et/ou moléculaires (selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire). Selon les recommandations européennes de l'ESMO de 2019<sup>12</sup> et le référentiel français seniorif<sup>13</sup>, elle peut reposer sur la chirurgie (conservatrice ou mastectomie), la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie comme le montre la figure 1 ci-dessus.



<sup>a</sup> : Anti HER2 : trastuzumab ± pembrolizumab

<sup>b</sup> : Carcinome adénoïde kystique ou apocrine, carcinome sécrétoire, carcinome métaplasique de bas grade

<sup>c</sup> : Chimiothérapie seulement chez les patientes avec fardeau important de la maladie

<sup>d</sup> : En fonction du niveau d'expression de ER et PgR, de la prolifération, du risque évalué génomiquement, de la charge tumorale et/ou de la préférence du patient.

<sup>e</sup> : À l'exception des patientes à très faible risque T1abN0 pour lesquelles une hormonothérapie/thérapie anti-HER2 seule peut être envisagée.

Figure 1 : Diagramme de prise en charge du cancer du sein précoce (ESMO 2019)

Après la chirurgie, les patientes peuvent recevoir ou non une chimiothérapie, et une hormonothérapie adjuvante. La décision reposera sur l'évaluation du risque de rechute dépendant des facteurs pronostiques révélés lors des examens cliniques et anatomopathologiques. La chimiothérapie est préconisée lorsque le risque de rechute est important. En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie si indiquée sera administrée en séquentiel. Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Ainsi, les dernières recommandations de l'ESMO sont les suivantes :

### ➔ Chez les femmes non ménopausées :

- le choix s'oriente vers un anti-oestrogène : le NOVALDEX (tamoxifène)
- Chez les patientes à haut risque, la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes peut également être discutée soit par un analogue de la LH-RH (gosérelène et leucopréline), soit par chirurgie ou irradiation, accompagnée d'un inhibiteur de l'aromatase :
  - stéroïdien : AROMASINE (exémestane)

<sup>12</sup> Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 oct 2019;30(10):1674

<sup>13</sup> referentiel-seniorif-2021-2022.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-seniorif2021-2022.pdf>

- ou non stéroïdien : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrozole)

➔ **Chez les femmes ménopausées**, il est recommandé d'utiliser :

- un inhibiteur de l'aromatase :
  - Non stéroïdien : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrozole)
  - Stéroïdien : AROMASINE (exémestane) uniquement après le tamoxifène
- ou un anti-oestrogène : NOVALDEX (tamoxifène)

Néanmoins, au vu du profil de tolérance du tamoxifène, le traitement de choix reste un inhibiteur de l'aromatase.

➔ **Chez les hommes**, il est préconisé d'utiliser un traitement par anti-oestrogène : NOVALDEX (tamoxifène)

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

A noter que les deux autres anti-CDK4/6 n'ont pas l'AMM dans cette indication dans le cancer du sein précoce, cependant plusieurs études ont été conduites :

- Pour IBRANCE (pablociclib), deux études cliniques de phase III ont été conduites dans cette indication, l'essai PALLAS<sup>14</sup> et PENOLOPE-B<sup>15</sup>, les résultats de ces deux études n'ont pas démontré de bénéfice supplémentaire du pablociclib sur leur critère de jugement principal.
- Pour KISKALI (ribociclib), l'étude NATALEE de phase III est en cours, les résultats finaux ne sont pas encore disponibles, mais selon un communiqué de presse du laboratoire, les résultats de l'analyse intermédiaire suggèreraient l'efficacité du ribociclib sur le critère de jugement principal<sup>16</sup>.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

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

## 2.3 Couverture du besoin médical

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

<sup>14</sup> Gnant M, et al; PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):282-293..

<sup>15</sup> Loibl S, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1518-1530.

<sup>16</sup> <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-phase-iii-natalee-trial-meets-primary-endpoint-interim-analysis-demonstrating-clinically-meaningful-benefit-broad-population-patients-early-breast-cancer>



## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de VERZENIOS (abémaciclib) repose sur une étude clinique de phase III, l'étude MonarchE (NCT03155997) randomisée en ouvert, réalisée chez 5 637 patients atteints de cancer du sein adjuvant RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire et à haut risque de rechute dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'abémaciclib en association avec une hormonothérapie standard adjuvante par rapport à l'hormonothérapie standard adjuvante seule.

La première évaluation par la Commission de VERZENIOS (abémaciclib) dans cette indication en septembre 2022 reposait sur les résultats cette étude au 1<sup>er</sup> avril 2021 avec un suivi médian de 27,1 mois. Elle comportait les résultats de l'analyse principale pour les critères de jugement portant sur la survie sans maladie invasive (16 mars 2020 et 8 juillet 2020) et de la première analyse intermédiaire de la survie globale (1<sup>er</sup> avril 2021). Ces résultats sont repris dans la présentation des résultats de l'étude ci-dessous.

Cette réévaluation repose sur une nouvelle analyse des résultats de cette étude prévue au protocole au 1<sup>er</sup> juillet 2022 avec un suivi médian de 42 mois. Il s'agit de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase de phase III (MonarchE) multicentrique, comparative, randomisée en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'abémaciclib en association avec une hormonothérapie standard adjuvante par rapport à l'hormonothérapie standard adjuvante seule chez 5 637 patients atteints de cancer du sein adjuvant RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire et à haut risque de rechute

L'étude a inclus deux cohortes :

- La cohorte 1 ayant inclus 5 120 patients ayant  $\geq 4$  ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire  $\geq 5$  cm
- La cohorte 2 ayant inclus 517 patients ayant inclus 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) et indice Ki-67  $\geq 20\%$

A noter que dans l'AMM, seulement les patients de la cohorte 1 ont été considérés comme patients à haut risque de rechutes. La notion sur le marqueur de Ki-67  $\geq 20\%$  n'apparaît pas dans l'indication de l'AMM européenne, en revanche c'est une notion qui a été retenue dans l'indication de l'AMM de la FDA.

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

#### **Groupe abémaciclib + hormonothérapie standard (abémaciclib + HT) (n = 2 808) :**

- Abémaciclib 150 mg par voie orale deux fois par jour, pendant une période maximale de deux ans ou jusqu'à arrêt du traitement (posologie de l'AMM).

- En association à une hormonothérapie standard adjuvante, au choix de l'investigateur (létrozole, l'anastrozole, l'exémestane ou le tamoxifène, pendant au moins 5 ans et jusqu'à 10 ans selon l'avis du médecin.

**Groupe hormonothérapie standard seule (HT) (n = 2 829)** : hormonothérapie standard adjuvante, au choix de l'investigateur (létrozole, l'anastrozole, l'exémestane ou le tamoxifène, pendant au moins 5 ans et jusqu'à 10 ans selon l'avis du médecin.

La randomisation était stratifiée selon les critères suivants :

- Traitements antérieurs reçus : chimiothérapie néoadjuvante versus chimiothérapie adjuvante versus pas de chimiothérapie
- Statut ménopausique : patientes pré-ménopausée vs post-ménopausées, tel que déterminé par l'investigateur et basé sur le statut de la patiente au moment du diagnostic
- Région d'inclusion : Amérique du Nord et Europe versus Asie versus reste du monde.

### Critère de jugements

**Le critère de jugement principal** a été la survie sans maladie invasive (IDFS) dans la population ITT définie par le délai entre la randomisation et la date de première apparition d'un des événements suivants selon les critères STEEP<sup>17</sup>, évalué par l'investigateur :

- rechute ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire ;
- rechute régionale de la tumeur invasive mammaire
- rechute à distance ;
- cancer du sein invasif controlatéral ;
- deuxième cancer primitif non mammaire ;
- décès toutes causes confondues.

**Les critères de jugement secondaires** hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été :

1. La survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq$  20%) dans la population ITT (cohorte 1 et cohorte 2)
2. La survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq$  20%) dans la population de la cohorte 1
3. La survie globale (SG), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

A noter que plusieurs amendements majeurs au protocole ont eu lieu après le début du recrutement, ces amendements concernaient principalement l'augmentation du nombre de patients inclus en raison d'un recrutement massif de patients suite à l'annonce de la fin des inclusions par les investigateurs, la modification des populations d'analyse (inclusion de la cohorte 2 à la demande de la FDA) et la mise à jour du nombre d'évènements selon les critères STEEP et de décès à observer pour les différentes analyses consécutivement à l'augmentation du nombre de patients prévu. Tous ces amendements ont eu lieu avant la première analyse des résultats.

### Date d'analyses

Plusieurs analyses ont été conduites :

- Analyse de futilité (après 130 événements d'IDFS) : 8 juillet 2019

<sup>17</sup> Hudis CA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2127-32.

- Analyse intermédiaire n°1 d'efficacité (après 195 événements d'IDFS) : 27 septembre 2019
- Analyse intermédiaire n°2 d'efficacité (après 293 événements d'IDFS) : 16 mars 2020 (considérée comme principale pour le critère de jugement principal)
- Analyse principale pré-spécifiée au protocole (après 390 événements d'IDFS) : 8 juillet 2020 (analyse finale pour les critères de jugement secondaire d'IDFS)
- Analyse intermédiaire n°1 de la survie globale (non-pré-spécifiée au protocole, à la requête de la FDA) : 1er avril 2021
- Analyse intermédiaire n°2 de la survie globale (2 ans après l'analyse principale du critère de jugement principal) : 1<sup>er</sup> juillet 2022
- Analyse intermédiaire n°3 de la survie globale (après 500 événements décès, à la demande de la FDA après la levée de l'aveugle) : date inconnue
- Analyse finale de la survie globale (après 650 événements décès ou 10 ans après la randomisation du dernier patient.) : date inconnue

Afin de contrôler la gestion de l'inflation du risque  $\alpha$  pour ces différentes analyses, la méthode de Demets/O'Brien-Fleming a été utilisée pour les trois principaux critères secondaires.

## Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes :

**Caractéristiques démographiques** : il s'agissait majoritairement de femmes (99,4 %), avec un âge médian de 51 ans et étaient ménopausées pour 56,5 % d'entre elles.

**Caractéristiques de la maladie** : les patients étaient à haut risque de récurrence avec près de 60 % des patients ayant 4 ganglions envahis ou plus, près de 20 % d'atteinte ganglionnaire hors région axillaire et 40 % de patients avec un grade 3 de diagnostic histologique. La proportion de patients ayant un Ki-67  $\geq 20$  % était de 44,3 % dans la population ITT et de 39,1 % dans la cohorte C1.

**Traitements antérieurs** : Concernant les traitements anticancéreux reçus précédemment, la grande majorité des patients avait subi une intervention chirurgicale (99,9 %), de la radiothérapie (95,4 %) et reçu un traitement systémique (97,8 %).

Plus d'un tiers (environ 38 %) des patients avaient reçu un traitement néoadjuvant et une majorité (87 %) un traitement adjuvant dont 61,5 % par chimiothérapie et 63,1 % ayant reçu une hormonothérapie.

**Hormonothérapie de l'étude** : l'hormonothérapie standard utilisée en majorité (70 %) pendant l'étude était un inhibiteur de l'aromatase et 22 % des patients recevaient en plus un analogue de la LHRH.

## Résultats d'efficacité

Les résultats de l'analyse la plus récente présentée au 1er juillet 2022 représentent 42 mois de suivi médian (42,0 mois pour le groupe abémaciclib + HT et 42,2 mois pour le groupe HT seul) et 99,2 % des patients ont complété la période de traitement. Aucune gestion du risque alpha pour les critères d'IDFS n'a été effectuée pour cette analyse, ces résultats sont donc décrits à titre exploratoire. Concernant la survie globale, cette analyse était prévue au protocole avec gestion du risque alpha.

### → Survie sans maladie invasive (IDFS) dans la population en ITT (critère de jugement principal)

Pour rappel, lors de l'analyse considérée comme principale pour ce critère (16 mars 2020 -15,4 mois de suivi médian), après 323 événements observés : l'abémaciclib + HT a démontré sa supériorité par

rapport à l'HT seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) : 95,2 % vs 93,4 %,  $\Delta = 1,8$  points ; HR = 0,747 (IC<sub>95%</sub> [0,598 ; 0,932] et p = 0,00957 avec un seuil de significativité calculé de 0,0264).

Lors de l'analyse la plus récente (1er juillet 2022 - 42 mois de suivi médian), après 835 événements observés : la survie sans maladie invasive était de 88,0 % dans le groupe abémaciclib + HT et de 82,4 % dans le groupe HT seul,  $\Delta = 5,6$  points ; HR = 0,664 (IC<sub>95%</sub> [0,578 ; 0,762]).

La localisation du premier événement de l'IDFS correspondait principalement à une rechute à distance (8,0 % dans le groupe abémaciclib + HT et 12,9 % dans le groupe HT seul).

A titre exploratoire, une analyse de sous-groupe prévue au protocole sur la population de l'AMM (cohorte 1) a été effectuée, des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale ont été observés : 85,5% vs 78,6%,  $\Delta = 6,8$  points.

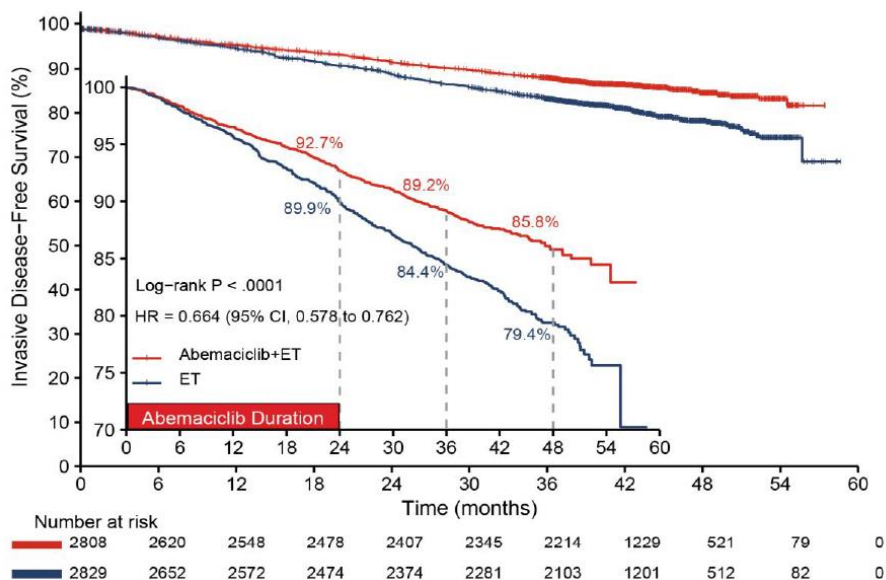


Figure 2 : Etude monarchE - Courbe de Kaplan-Meier de l'IDFS (population ITT) - Analyse intermédiaire n°2 de la survie globale prévue au protocole du 1er juillet 2022

➔ **Survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq$  20%) dans la population ITT (critères de jugement secondaire)**

Pour rappel, lors de l'analyse considérée comme principale pour ce critère (8 juillet 2020 -19,1 mois de suivi médian), après 395 événements observés : l'abémaciclib + HT a démontré sa supériorité par rapport à l'HT seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) : 93,5 % vs 90,7 %,  $\Delta = 2,8$  ; HR = 0,691 (IC<sub>95%</sub> [0,519 ; 0,920] et p = 0,01108 avec un seuil de significativité calculé de 0,0424).

Cette population ne faisant pas partie du périmètre de remboursement, les résultats mis à jour lors de cette analyse ne sont pas présentés.

➔ **Survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq$  20%) dans la population de la cohorte C1**

Pour rappel, lors de l'analyse considérée comme principale pour ce critère (8 juillet 2020 -19,1 mois de suivi médian), après 395 événements observés : l'abémaciclib + HT a démontré sa supériorité par rapport à l'HT seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) : 93,0 % vs 89,2 %, HR = 0,643 ; IC<sub>95%</sub> [0,475 ; 0,872] ; p = 0,00422 (seuil de significativité calculé de 0,0426).

Cette population ne faisant pas partie du périmètre de remboursement, les résultats mis à jour lors de cette analyse ne sont pas présentés.

### → Survie globale (SG) dans la population ITT

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la survie globale.

Pour rappel, lors de la première analyse intermédiaire de la survie globale (1<sup>er</sup> avril 2021 – 27,1 mois de suivi médian), les médianes de survie n'étaient atteintes dans aucun des groupes, il y a eu 186 décès observés (96 dans le groupe abémaciclib + HT et 90 dans le groupe HT), avec un HR = 1,091 ; IC<sub>95%</sub> [0,818 ; 1,455] ; p = NS.

Lors de l'analyse la plus récente (1<sup>er</sup> juillet 2022 - 42 mois de suivi médian), les médianes de survie n'ont toujours pas été atteintes dans aucun des groupes, il y a eu 330 décès observés (157 dans le groupe abémaciclib + HT et 173 dans le groupe HT), avec un HR = 0,929 ; IC<sub>95%</sub> [0,748 ; 1,153] ; p = NS.

A titre exploratoire, dans la population de l'AMM (cohorte 1) les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

L'analyse finale sur ce critère est prévue après 650 événements décès ou 10 ans après la randomisation du dernier patient.

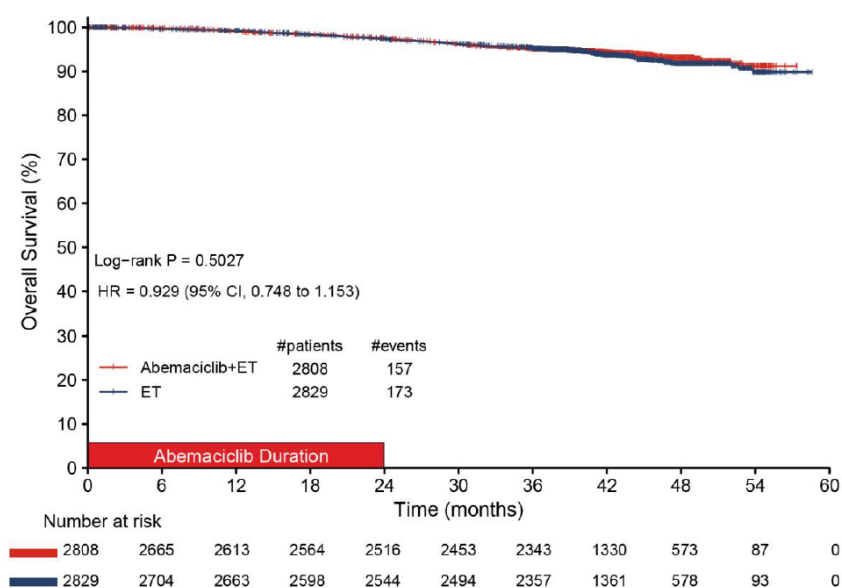


Figure 3 : Etude monarchE - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT) - Analyse intermédiaire n°2 de la survie globale prévue au protocole du 1<sup>er</sup> juillet 2022

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MonarchE dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires de qualité de vie (FACT-B, FACT-ES, FACIT-F et EQ-5D-5L). Au regard du caractère ouvert de l'étude et en l'absence de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque alpha associée, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

### 3.3 Profil de tolérance

A la date la plus récente issue de l'analyse intermédiaire n°2 de la survie globale du 1<sup>er</sup> juillet 2022 :

Le pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement était plus important dans le groupe abémaciclib + HT (18,5 %) par rapport au groupe HT seul (6,4 %). Les principales raisons étaient la diarrhée (5,2%), la fatigue (2,0%) et la neutropénie (0,9%).

Pendant l'étude, 88,8 % des patients du groupe abémaciclib + HT, et 69,8 % des patients du groupe HT ont reçu des traitements concomitants pour la gestion des effets indésirables, principalement des antidiarrhéiques.

Au total, 2 746 patients (98,4 %) dans le groupe abémaciclib + HT vs 2 488 patients (88,9 %) dans le groupe HT ont eu au moins un EI.

Dans le groupe abémaciclib + HT, 433 patients (15,5 %) ont eu au moins un événement indésirable grave durant l'étude contre 256 patients (9,1 %) dans le groupe HT. Les événements indésirables graves les plus fréquents correspondaient à :

- des infections et infestations : pneumonie (28 vs 17 patients), des cellulites infectieuses (14 vs 11 patients) et des infections du tractus urinaire (14 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement ;
- des troubles thrombo-emboliques : embolie pulmonaire (18 vs 4 patients) et thrombose veineuse profonde (16 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement ;
- des troubles gastro-intestinaux : diarrhée (15 vs 0 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement.

Au total, parmi les 328 décès rapportés durant l'étude : 156 (5,6 %) sont survenus dans le groupe abémaciclib + HT, et 172 (6,1 %) dans le groupe HT seule.

Le profil de tolérance est similaire à celui de déjà connu dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique et conforme au RCP.

Depuis la dernière évaluation par la Commission de Transparence, il n'y a pas eu de nouvelle version du PGR (Version du 1<sup>er</sup> février). Pour rappel le résumé des risques est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	Toxicité sur la reproduction et développement
<b>Informations manquantes</b>	Sécurité d'emploi chez les patients avec une insuffisance rénale sévère

Il n'existe pas de mesures de minimisation des risques additionnelles en dehors des mesures de routine telles que les informations de sécurité contenues dans le RCP.

Au 28 septembre 2022, selon le dernier PSUR (PSUR n°6), le nombre cumulé de patientes ayant été exposées à l'abémaciclib dans le monde depuis l'AMM était estimé à 146 300 patients correspondant à 82 900 patients-année.

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

VERZENIOS (abémaciclib) est un traitement par voie orale qui s'administre deux fois par jour.

A noter que ce traitement doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux. En raison de son profil de tolérance, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires et l'administration concomitante d'agent antidiarrhéique est souvent nécessaire pour la gestion des diarrhées.

En raison du profil de tolérance, et de l'absence de données permettant d'étayer un impact sur l'organisation des soins et de vie du patient, il n'est pas possible d'exclure une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

**Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) :** Afin d'évaluer davantage l'efficacité et la sécurité de VERZENIOS (abémaciclib) en association avec une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre un suivi à 5 ans de l'étude MonarchE (Date prévisionnelle : 2025).

#### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans :

- Le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- avancé ou métastatique après une progression sous inhibiteur de CDK4/6 et une hormonothérapie (Etude PostMonarch dont les résultats seront disponibles en 2026)
- Le traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique :
  - résistant à la castration en association à l'acétate d'abiratérone et la prednisone
  - et ceux hormonosensibles à haut risque.

## 4. Discussion

Au total compte tenu

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) lors de l'analyse principale et de la suggestion du maintien de l'effet après un suivi médian de 42 mois avec 88,0 % vs 82,4 %, soit une différence de  $\Delta = 5,6$  points avec un effet principalement sur les rechutes à distance ;
- de l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale (5,6 % (n = 157/2808) décès observés dans le groupe abémaciclib et 6,2 % (n = 173/2829) dans le groupe HT seul HR = 0,929 ; IC95% [0,748 ; 1,153] ; p = NS.);
- de l'impossibilité de considérer la survie sans maladie invasive comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;
- du design de l'étude, de par :
  - son caractère ouvert et la surveillance laissée au choix des investigateurs et des pratiques locales, entraînant un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double-aveugle était faisable ;
  - des nombreux amendements au protocole majeurs concernant notamment le nombre de patients inclus, la modification des populations d'analyse et la mise à jour du nombre d'événements à observer pour les différentes analyses.
  - la durée de suivi encore insuffisante (environ 3,5 ans) au regard de l'évolution naturelle de la pathologie à ce stade, car les récurrences dans le cancer du sein RH+/HER2- précoce chez les patientes à haut risque peuvent survenir dans les dix années après la prise en charge ;

- l'inclusion dans l'étude de 10 % de patients (cohorte 2) n'étant pas considéré à haut risque selon l'AMM (population hors AMM) ;
- de l'incertitude sur l'impact de l'utilisation de l'abémaciclib au stade précoce sur l'efficacité ultérieure des anti-CDK4/6 au stade métastatique ;
- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, particulièrement en début de traitement, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce ;

**il est attendu un impact supplémentaire de VERZENIOS (abémaciclib) sur la morbidité. Cependant, aucun impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré. De plus, les données fournies ne permettent pas d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive
- de l'absence de démonstration sur la survie globale,
- du profil de tolérance marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections,

La Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) est un traitement de première intention à administrer en association à une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

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

Selon l'EMA et les données cliniques, le haut risque de rechute est défini par les patients ayant :

- ≥4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs,
- ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire ≥5 cm.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont :

- Les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien (IANS) : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrozole),
- Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS) : AROMASINE (exémestane),
- Les anti-œstrogène : NOLVADEX (tamoxifène).



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

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein précoce RH+/HER2- est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Compte-tenu :
  - de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule portant uniquement sur la survie sans maladie invasive (IDFS) avec une différence modeste de 5,6 points avec un effet principalement sur les rechutes à distance ; mais de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances
  - du profil de tolérance, marqué par une fréquence plus élevée d'arrêts de traitement pour événements indésirables sous cette association par rapport à l'hormonothérapie standard seule : (18,5 % contre 6,4 %).

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

- Il s'agit d'un traitement de première intention administré en association à une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital ;
- de la prévalence élevée du cancer du sein précoce RH+/HER2 ;
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements d'hormonothérapie, mais pour lequel il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité
  - de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité et sur la qualité de vie;
  - l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin ;

VERZENIOS (abémaciclib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS (abémaciclib) est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VERZENIOS (abémaciclib) 50, 100 et 150 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de :

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) lors de l'analyse principale et de la suggestion du maintien de l'effet après un suivi médian de 42 mois avec une différence modeste de 5,6 points, avec un effet principalement sur les rechutes à distance ; mais de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour (données immatures sur ce critère) ;
- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, particulièrement en début de traitement ;

**la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'hormonothérapie standard seule.**

## 5.5 Population cible

La population cible de VERZENIOS (abémaciclib) correspond aux patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

En 2019, selon les informations de la CNAM, la population incidente de cancer du sein en France est de 61 380 femmes et 750 hommes, soit 62 130 patients<sup>18</sup>.

La proportion de patients diagnostiquée au stade précoce est estimée entre 85 % et 95 %<sup>19</sup>. A noter que cette proportion est susceptible d'augmenter en raison du développement des pratiques de dépistage et notamment le dépistage organisé<sup>20</sup>, soit une population incidente de cancer du sein au stade précoce de 52 810 et 59 024 patients.

Parmi ces patients, selon les données de la cohorte CANTO, 76 % des patients atteints d'un cancer du sein précoce ont un statut RH+/HER2-, soit une population incidente de cancer du sein au stade précoce RH +/HER2 – comprise entre de 40 135 et 44 858 patients.

La fraction de patients avec atteinte ganglionnaire et à haut risque de rechute est difficile estimer. Selon avis d'expert, elle pourrait être comprise entre 20 et 30 %. 8000 et 13 500.

<sup>18</sup> [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fassurance-maladie.ameli.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2019\\_ald-incidentes-tumeurs-malignes-serie-annuelle.xls&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fassurance-maladie.ameli.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2019_ald-incidentes-tumeurs-malignes-serie-annuelle.xls&wdOrigin=BROWSELINK)

<sup>19</sup> Avis HAS AFINITOR 2013 - : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/afinitor\\_ei\\_sein\\_avis2\\_post\\_commentaires\\_materiel\\_ct12583.pdf?msclkid=5cf339e8a6d011eca1d638f41be04c3f](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/afinitor_ei_sein_avis2_post_commentaires_materiel_ct12583.pdf?msclkid=5cf339e8a6d011eca1d638f41be04c3f)

<sup>20</sup> HAS 2023 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3148278/fr/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148278/fr/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2)

**La population cible incidente de patient atteint d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire et à haut risque de rechute est comprise entre 8 000 et 13 500 nouveaux patients par an.**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de suivi à 5 ans de l'étude MonarchE de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) dans le cadre de l'AMM (Date prévisionnelle : 2025), ainsi que des données finales de survie globale (Date estimée selon le CSR : fin 2024) afin de pouvoir apprécier l'effet de l'abémaciclib sur la mortalité.

De plus, elle souhaiterait également être destinataire des données de l'étude PostMonarch afin de lever l'incertitude sur l'impact de l'utilisation de l'abémaciclib au stade précoce sur l'efficacité ultérieure des anti-CDK4/6 au stade métastatique (Date prévisionnelle : 2026).

**La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.