

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
12 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018*

*abémaciclib***VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés**

B/56 comprimés (CIP : 34009 301 629 6 5)

**VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés**

B/14 (CIP : 34009 301 577 0 1)

B/56 (CIP : 34009 301 629 8 9)

**VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés**

B/14 (CIP : 34009 301 577 3 2)

B/56 (CIP : 34009 301 630 0 9)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	<b>L01XE50 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	« <b>VERZENIOS est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH). »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p>Chez les femmes <u>ménopausées</u> ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, <u>sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital</u>, la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>en association à un inhibiteur de l'aromatase</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• important 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>• insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane.</li> </ul> </li> <li>- <u>en association au fulvestrant</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• important 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> <li>• insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne métastatique soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.</li> </ul> </li> </ul> <p>Quelle que soit l'association (létrazole, anastrozole ou fulvestrant), la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les femmes <u>non ménopausées</u></li> <li>- ou en cas d'<u>atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</u>.</li> </ul>
ASMR	<p>Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>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</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au létrazole ou à l'anastrozole par rapport à létrazole ou anastrozole seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 13,4 mois (28,2 versus 14,8 mois) en première ligne métastatique (environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute tardive dont la majorité après 24 mois),</li> <li>○ l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au létrazole ou à l'anastrozole seuls,</li> <li>○ l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes</li> </ul> </li> <li>- <u>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</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce),</li> <li>○ l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul,</li> <li>○ l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,</li> </ul> </li> <li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence d'environ 62% versus 26% avec le létrazole ou l'anastrozole seuls et 24% avec le fulvestrant seul,</li> <li>- le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué</li> </ul>

	<p>par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés,</p> <p>la Commission considère que l'ajout de VERZENIOS au létrozole, à l'anastrozole ou au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans les tableaux du chapitre 06 Comparateurs cliniquement pertinents.</p> <p>En association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé et chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante : sans objet.</p> <p>En association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane : sans objet.</p> <p>Quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant) chez les femmes <u>non ménopausées</u> ou en cas d'<u>atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</u> : sans objet.</p>
ISP	<p>Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité VERZENIOS.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place de VERZENIOS dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</u></p> <p>Chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, sont recommandés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole 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>- le 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>L'ajout systématique de VERZENIOS au létrozole ou à l'anastrozole en première ligne métastatique est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables (EI) notamment les EI de grades <math>\geq 3</math> (62% versus 26% avec le létrozole ou l'anastrozole seul) ainsi les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (8,6% versus 3,1%).</p> <p>De même l'ajout systématique de VERZENIOS au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'EI, notamment les EI de grades <math>\geq 3</math> (62% versus 24% avec le fulvestrant seul) ainsi que les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (16,5% versus 3,1%). Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.</p> <p>Si l'association d'un inhibiteur des CDK 4/6 à une hormonothérapie est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) doit prendre en compte le profil de tolérance de chaque médicament.</p> <p>Il est rappelé, qu'en sus du risque de neutropénie déjà observé avec les 2 autres inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 et nécessitant une</p>

surveillance régulière de la NFS (cf. RCP), VERZENIOS présente un profil de toxicité propre marqué par des événements thromboemboliques veineux et des troubles digestifs (diarrhées) pouvant conduire à des interruptions de traitement voire à des arrêts définitifs.

La Commission souligne que VERZENIOS n'a pas de place, faute de données cliniques:

- en association à l'exemestane, inhibiteur de l'aromatase stéroïdien,
- en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ainsi que chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

La Commission souligne également l'absence de place de VERZENIOS après échec d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (IBRANCE ou KISQALI), faute de donnée clinique.

Place de VERZENIOS dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) à une hormonothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

VERZENIOS (abémaciclib) en association au létrozole, à l'anastrozole ou à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- chez la femme non ménopausée, faute de donnée clinique suffisante et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens et du fulvestrant chez la femme non ménopausée.

#### Recommandations

La Commission souhaite réévaluer VERZENIOS sur la base des résultats de survie globale des études MONARCH-2 et MONARCH-3 dès que ceux-ci seront disponibles (résultats attendus en 2020 et 2021).

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	27/09/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE50 abémaciclib

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité VERZENIOS (abémaciclib) sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'abémaciclib est le 3<sup>ème</sup> représentant des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 indiqués dans le traitement du stade avancé du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 [HER2] négatifs. Pour rappel, la commission de la Transparence a évalué le palbociclib (IBRANCE) le 3 mai 2017 (AMM le 09/11/2016) puis le ribociclib (KISQALI) le 31 janvier 2018 (AMM le 22/08/2017). A l'issue de l'évaluation de KISQALI, la Commission a souhaité réévaluer IBRANCE. Cette réévaluation est en cours.

Les indications de ces 3 inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes ne sont pas superposables (cf. tableau ci-après) et VERZENIOS dispose de l'AMM la plus large.

Conformément à son libellé d'indication, VERZENIOS a l'AMM en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant, en première ligne ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. IBRANCE a également l'AMM en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant, mais il est précisé que l'association au fulvestrant est uniquement chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. L'AMM d'IBRANCE et VERZENIOS est également validée chez les femmes en pré/périménopause en association à un agoniste de la LH-RH.

KISQALI dispose d'une AMM plus restreinte que celle de VERZENIOS et IBRANCE puisque son indication d'AMM n'est pas validée chez les femmes non ménopausées ni en association au fulvestrant.

**Tableau 1 Comparaison des indications des inhibiteurs des CDK 4 et 6 (selon l'AMM)**

	En association avec un inhibiteur de l'aromatase	En association au fulvestrant	
	en première intention chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé (ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante)	en première intention chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé	chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie au stade avancé (ou en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante)

	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées
IBRANCE <i>palbociclib</i>	Oui (SMR important)	Oui (SMR insuffisant)	Non		Oui (SMR important chez les femmes ménopausées)	
KISQALI <i>ribociclib</i>	Oui (SMR important)	Non	Non		Non	
VERZENIOS <i>abémaciclib</i>	Oui (SMR important)*	Oui (SMR insuffisant)*	Oui (SMR insuffisant)*		Oui (SMR important chez les femmes ménopausées)*	

\* cf. conclusions de la commission de la Transparence en page 2 de l'avis.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VERZENIOS est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH). »

## 04 POSOLOGIE

« *Verzenios en association avec une hormonothérapie*

La dose recommandée d'abémaciclib est de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en association avec une hormonothérapie. Se référer au Résumé des caractéristiques du produit de l'hormonothérapie co-administrée pour en connaître la posologie recommandée. Verzenios doit être pris de manière continue<sup>1</sup> tant qu'un bénéfice clinique est observé chez la patiente ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.»

## 05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 968 nouveaux cas par an en 2017, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer<sup>2,3</sup>.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>4</sup>. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Le ribociclib et le palbociclib doivent être pris une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement.

<sup>2</sup> Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

<sup>3</sup> Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017.

<sup>4</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Bien que la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase ait été démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression, le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies<sup>5,6</sup>.

A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose depuis récemment d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patientes non pré-traitées par hormonothérapie (AMM du 25/07/2017).

Depuis 2016, deux inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, le palbociclib (IBRANCE)<sup>7</sup> et le ribociclib (KISQALI)<sup>8</sup> disposent d'une AMM dans le cancer du sein avancé RH+/HER2-. La commission de la Transparence a considéré que IBRANCE, avait une place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé, chez les femmes ménopausées et sans atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme :

- en 1<sup>ère</sup> ligne chez les femmes non traitées antérieurement par hormonothérapie,
- en 1<sup>ère</sup> ligne et plus en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie pour leur maladie avancée ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce.

Faute de données suffisantes et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (qui relève de la chimiothérapie), la Commission a considéré que l'ajout du palbociclib à une hormonothérapie n'avait pas de place dans la prise en charge des femmes non ménopausées (SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale).

Dans l'indication commune de ribociclib (KISQALI) et d'IBRANCE, la Commission de la transparence a considéré que le ribociclib était une option de traitement en association au létrozole en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique du cancer du sein RH+/HER2- chez les femmes ménopausées, sans atteintes viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 palbociclib et ribociclib, dont l'efficacité a été démontrée en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie sans bénéfice en survie globale démontré à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique.

---

<sup>5</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann of Oncol* 2018; 29: 1634–57

<sup>6</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 2.2018. Octobre 2018

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 03/05/2017 pour IBRANCE (en cours de réévaluation).

<sup>8</sup> L'efficacité du ribociclib a été démontrée en termes de survie sans progression en association au létrozole versus létrozole en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (gain absolu de +9,3 mois) sans bénéfice en survie globale démontré à ce jour, au prix d'une toxicité plus importante notamment en termes de neutropénie, de troubles hépatobiliaires et cardiaques. Cf. Avis de la Commission de la transparence du 31/01/2018 pour KISQALI.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'abémaciclib (VERZENIOS) sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein avancé RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées ou pré/périménopausées, dans les situations suivantes :

- en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans maladie de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante),
- en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (progression pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante), ou en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

Chez les patientes en péri/préménopause, les agonistes de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) sont associés aux hormonothérapies mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

#### 6.1.1 Chez les femmes avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies (dont le choix est réalisé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire).

#### 6.1.2 En première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (IANS)</b>						
<b>ARIMIDEX</b> (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	07/10/2015 (RI**)	Important	Avis du 13/09/2000 : ASMR V par rapport au tamoxifène	Oui
<b>FEMARA</b> (létrazole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	Non	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	02/12/2015 (RI**)	Important	Avis du 05/01/2005 : ASMR III par rapport au tamoxifène	Oui

Antagonistes des récepteurs aux estrogènes						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FASLODEX</b> (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie.	AMM (EI) du 25/07/2017 (en cours d'évaluation par la CT)	-	-	Non
<b>FARESTON</b> (torémifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	21/09/2016 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
Inhibiteurs de protéine kinase						
<b>IBRANCE</b> (palbociclib) <i>Pfizer PFE France</i>	Oui	<p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes ménopausées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association à un inhibiteur de l'aromatase,</li> </ul> <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée</p>	<p>03/05/2017 (Inscription)</p> <p>En cours de réévaluation par la commission de la la Transparence</p>	<p>Sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u></p>	<p><u>ASMR IV par rapport au letrozole</u> dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données disponibles principalement issues d'une étude de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au letrozole (+10,3 mois) [...] chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (+5,4 mois),</li> <li>- et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans cette même étude.</li> </ul>	Oui
				<p>Avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Insuffisant</u></p>	Non applicable	
				<p><u>Insuffisant</u></p>	Non applicable	

		à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)				
<b>KISQALI</b> (ribociclib) Novartis Pharma SAS	Oui	Traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase.	31/01/2018 (Inscription)	En association au létrozole en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u>	L'ajout de KISQALI au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au létrozole par rapport au létrozole seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois),</li> <li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au létrozole seul,</li> <li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le létrozole seul,</li> <li>- une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée.</li> </ul>	En cours

				En association au létrozole en présence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association à l'anastrozole ou à l'exemestane : <u>Insuffisant</u>	Non applicable	
--	--	--	--	--	----------------	--

### 6.1.3 En première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)</b>						
<b>AROMASINE</b> (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	11/10/2017 (RI**)	Important	Avis du 10/05/2000 : ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE	Oui
<b>Antagonistes des récepteurs aux estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FASLODEX***</b> (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u>	11/10/2017 (RI**)	Important	Avis du 13/10/2004 : ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
<b>Inhibiteurs de protéine kinase</b>						
<b>AFINITOR</b> (everolimus)	Non	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs,	01/04/2015 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte	Oui

Novartis Pharma		HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.			viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.	
<b>IBRANCE</b> (palbociclib) <i>Pfizer PFE</i> <i>France</i>	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes ménopausées : - en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	03/05/2017 (Inscription)  En cours de réévaluation par la commission de la Transparence	Sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u>	<u>ASMR IV par rapport au fulvestrant</u> dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées, prenant en compte : - les données disponibles principalement issues d'une étude de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au fulvestrant chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (+5,4 mois), - et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans cette même étude.	Oui
		Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)		Avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Insuffisant</u>	Non applicable	
		<u>Insuffisant</u>		Non applicable		

\*classe pharmaco-thérapeutique \*\*RI : renouvellement de l'inscription

\*\*\* La demande d'élargir l'indication de FASLODEX aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase a été refusée par le CHMP (décision du 25/10/2010), en raison de données d'efficacité insuffisantes en particulier de l'étude CONFIRM visant à comparer l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg au fulvestrant

250 mg. Une des critiques majeures de cette étude CONFIRM a été l'absence de groupe placebo rendant difficile l'évaluation de l'efficacité du fulvestrant chez les patientes ayant reçu comme dernière hormonothérapie un inhibiteur de l'aromatase. Par ailleurs, les résultats du sous-groupe des patientes préalablement traitées par inhibiteur de l'aromatase de l'étude CONFIRM, sont mentionnés à titre informatif dans le paragraphe 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP de FASLODEX en stipulant que FASLODEX est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogènes et que les résultats de ce sous-groupe ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.

A l'occasion de la demande d'extension d'indication du FASLODEX (fulvestrant) chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ (en cours d'évaluation par la CT), le laboratoire a renouvelé la demande de modification de son indication antérieure pour remplacer le terme « anti-estrogène » par « hormonal » et élargir ainsi l'indication de FASLODEX aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase. Sur la base des données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande (étude CONFIRM, guidelines, pratique clinique et littérature publiée), cette extension d'indication a à nouveau été refusée par le CHMP considérant que le niveau de preuve est insuffisant (cf. EPAR relatif à FASLODEX en date du 29/05/2017, pages 9 et 40/59).

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

**En l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités dans les tableaux.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

A ce jour VERZENIOS n'est pris en charge dans aucun pays européen (en cours au Royaume-Uni, en Italie, aux Pays-Bas, en Suisse et au Danemark).

VERZENIOS dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 28/09/2017 avec une indication supplémentaire par rapport au libellé européen d'AMM (en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et chimiothérapie dans le contexte métastatique).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- d'une étude de phase II non comparative ayant évalué l'abémaciclib en monothérapie chez 132 patientes ayant un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique, ayant progressé pendant ou après une hormonothérapie et ayant reçu une ou deux lignes de chimiothérapies au stade métastatique (étude MONARCH-1)<sup>9</sup>. Cette étude n'est pas décrite car elle concerne une utilisation de VERZENIOS (en monothérapie) non retenue dans l'AMM<sup>10</sup>.
- d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant, réalisée chez 669 patientes ménopausées ou pré/périménopausées, ayant un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique, en rechute ou progression après une hormonothérapie (adjuvante ou en situation métastatique) (étude MONARCH-2<sup>11</sup>).
- d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole au choix de l'investigateur), réalisée chez 493 patientes ménopausées, ayant un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique, non traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique (étude MONARCH-3<sup>12</sup>).

Les résultats des études MONARCH-2 et MONARCH-3 sont détaillées ci-après.

---

<sup>9</sup> Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS et al. MONARCH-1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5218-24

<sup>10</sup> EPAR VERZENIOS. Disponible en ligne sur : <https://www.ema.europa.eu/>

<sup>11</sup> Sledge GW, Toi M, Neven P et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875-84

<sup>12</sup> Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-46

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 En association au fulvestrant : en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie

Référence	Etude MONARCH-2 <sup>11</sup>
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez des femmes ménopausées ou pré/périménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en rechute ou progression après une hormonothérapie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patiente incluse) : 07/08/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14/02/2017 Etude conduite dans 145 centres dans 19 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 38 patientes)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association abémaciclib/fulvestrant versus placebo/fulvestrant +/- analogue agoniste de la LH-RH en termes de survie sans progression.
<b>METHODE</b>	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 18 ans,</li> <li>- <u>femme ménopausée ou pré/périménopausée</u> ayant été ménopausée artificiellement par suppression de la fonction ovarienne par un analogue de la LH-RH débuté au moins 28 jours avant l'inclusion,</li> <li>- cancer du sein métastatique ou localement avancé non éligible à une chirurgie à visée curative,</li> <li>- expression positive des récepteurs aux estrogènes (ER+) et/ou à la progestérone (PR+) par la tumeur, documentée par immunohistochimie,</li> <li>- absence de surexpression des récepteurs HER2 (HER2-), documentée par immunohistochimie ou hybridation in situ,</li> <li>- tumeur en rechute ou en progression :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o pendant ou dans l'année suivant la fin de l'hormonothérapie (néo)adjuvante,</li> <li>o pendant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par inhibiteur de l'aromatase ou anti-estrogène, reçu pour le traitement de leur maladie localement avancée ou métastatique. <b><u>Une seule ligne antérieure d'hormonothérapie en situation métastatique était autorisée.</u></b></li> </ul> </li> <li>- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ou atteinte osseuse uniquement,</li> <li>- score de performance ECOG de 0 ou 1,</li> <li>- fonctionnement médullaire et bilan biologique normaux (seuils définis au protocole): neutrophiles ≥ 1 500/mm<sup>3</sup>, plaquettes ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine ≥ 8 g/dL, bilirubine ≤ 1,5 fois la norme supérieure, ALAT ≤ 3 fois la norme supérieure et créatinine ≤ 1,5 fois la norme supérieure.</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent de traitement par chimiothérapie au stade localement avancé ou métastatique,</li> <li>- antécédent de traitement par fulvestrant, évérolimus, ou inhibiteur de CDK4/6,</li> <li>- cancer du sein inflammatoire,</li> <li>- lymphangite, carcinomatose leptoméningée ou atteinte viscérale pouvant menacer le pronostic vital à court terme,</li> <li>- signes cliniques ou antécédents de métastases cérébrales,</li> <li>- administration de bisphosphonates ou d'un traitement ayant pour cible le système RANK-L (comme le dénosumab) une semaine avant la randomisation.</li> </ul>
Traitements étudiés	Les patientes ont été randomisées (2 :1) pour recevoir :  <u>Groupe abémaciclib :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fulvestrant 500 mg en injection IM à J1 et J15 d'un cycle de 28 jours, puis une injection à J1 des cycles suivants,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- abémaciclib 200 mg par voie orale deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours, <u>puis par amendement au protocole en date du 12/01/2015</u>, la dose d'abémaciclib a été diminuée à 150 mg deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours (instauration du traitement à la dose de 150 mg chez les nouvelles patientes incluses).</li> </ul> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fulvestrant 500 mg en injection IM à J1 et J15 d'un cycle de 28 jours, puis une injection à J1 des cycles suivants,</li> <li>- équivalent placebo.</li> </ul> <p>Un ajustement en aveugle de la dose d'abémaciclib ou équivalent placebo (par palier de 50 mg) ou une interruption du traitement était possible en cas d'événements indésirables.</p> <p>L'utilisation de traitements symptomatiques dits de support a été laissée à l'appréciation du médecin investigateur.</p> <p>Les facteurs de stratification à la randomisation ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la localisation des métastases (métastases viscérales, métastases osseuses uniquement ou autres)</li> <li>- l'hormonorésistance (primaire ou secondaire) selon la définition de l'ABC4/ESMO<sup>5,13</sup></li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</b> et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>Critère de jugement hiérarchisé : la survie globale (SG), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p>Autres critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de réponse objective (réponse complète ou partielle),</li> <li>- le taux de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou maladie stable),</li> <li>- le taux de bénéfice clinique (réponse complète, partielle ou maladie stable pendant au moins 6 mois),</li> <li>- durée de la réponse,</li> <li>- qualité de vie (évaluée par les scores EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D et mBPI sf - modified version of the Brief Pain Inventory short form)</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 378 événements définis pour l'analyse de la SSP (progression ou décès) pour permettre de détecter un HR de 0,703 avec une puissance de 90% et un risque d'erreur alpha égal à 0,025 (unilatéral). Ce HR correspond à une augmentation de 29,7% de la médiane de SSP (soit de 6,5 mois dans le groupe placebo et 9,25 mois dans le groupe abémaciclib).</p> <p>Il était initialement prévu d'inclure 450 patientes dans l'étude. Suite à l'amendement au protocole du 12/01/2015 modifiant la dose initiale d'abémaciclib, la taille de l'échantillon a été augmentée à 630 patientes pour s'assurer qu'un minimum de 450 patientes recevrait une dose initiale de 150 mg.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Population d'analyse</u> : ITT</p> <p><u>Critère de jugement principal (SSP):</u> La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test du log-rank unilatéral stratifié selon la localisation des métastases et le caractère sensible à l'hormonothérapie précédente. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le <i>Hazard Ratio</i> (HR) et un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire</p>

<sup>13</sup> Hormonorésistance primaire définie par « rechute dans les deux premières années suivant l'instauration de l'hormonothérapie en situation adjuvante ou progression dans les 6 mois après l'instauration de l'hormonothérapie en situation avancée ». Hormonorésistance secondaire: patientes prétraitées par hormonothérapie et ne répondant pas à la définition de l'hormonorésistance primaire.

après la survenue de 265 événements (soit 70% du nombre total d'événements prévus). Afin de maintenir le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale à 0,025, le seuil de risque alpha pour l'analyse intermédiaire a été fixé à 0,00001. Le protocole prévoyait une analyse de sensibilité sur la base d'une revue indépendante à l'aveugle de la SSP.

#### Critère secondaire hiérarchisé (SG):

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques, l'analyse de la survie globale était prévue uniquement en cas de significativité du critère de jugement principal (analyse hiérarchisée). La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test du log-rank unilatéral stratifié selon la localisation des métastases et le caractère sensible à l'hormonothérapie précédente. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SG. Le protocole prévoyait une analyse de la SG au moment de l'analyse intermédiaire de la SSP si la significativité était atteinte pour ce critère, sinon au moment de l'analyse finale de la SSP. Dans l'éventualité où la significativité ne serait pas atteinte pour la SG à l'analyse finale de la SSP, une troisième analyse intermédiaire de la SG était prévue après la survenue de 331 décès. Enfin une analyse finale de la SG était également prévue après la survenue de 441 décès. Afin de maintenir le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale de la SG à 0,025, les seuils de risque alpha pour les analyses intermédiaires ont été ajustés à l'aide de la méthode de O'Brien and Fleming.

#### Autres critères secondaires

Tous les autres critères secondaires ont été analysés sans ajustement du risque alpha.

#### Principaux amendements au protocole :

- 12/01/2015 : modification de la posologie d'abémaciclib pour passer à 150 mg deux fois par jour (au lieu de 200 mg deux fois par jour), en continu sur un cycle de 28 jours (initiation du traitement à la dose de 150 mg chez les nouvelles patientes incluses)<sup>14</sup>. Une analyse de sensibilité a été prévue au protocole chez les patientes ayant débuté le traitement à la dose de 150 mg deux fois par jour.
- 30/03/2015 : le protocole initial prévoyait l'inclusion de patientes naïves d'hormonothérapie pour leur maladie localement avancée ou métastatique, avec une randomisation stratifiée selon que les patientes avaient été prétraitées par hormonothérapie ou non. Par un amendement en date du 30/03/2015, l'inclusion de ces patientes a été arrêtée. Un total de 44 patientes a été inclus et randomisé au moment de l'amendement. Elles ont été exclues de la population ITT et analysées séparément de façon exploratoire par le laboratoire.

## **Résultats :**

### **► Caractéristiques des patientes à l'inclusion**

Un total de 669 patientes a été inclus dans cette étude : 446 dans le groupe abémaciclib et 223 dans le groupe placebo. Les patientes étaient âgées en médiane de 60 ans, majoritairement ménopausées (82%) et en bon état général (59,8% avec un score ECOG de 0). La quasi-totalité des patientes (96,9%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique).

Concernant l'hormonothérapie reçue antérieurement (données disponibles pour 666/669 patientes) :

<sup>14</sup> Le rationnel de la réduction de la dose d'abémaciclib a été fondé sur des données issues de deux études de Phase I ayant évalué l'abémaciclib (IY3-MC-JPBA et IY3-MC-JPBH) et sur une revue préliminaire des données de tolérance dans l'étude MONARCH-2 (cf. EPAR VERZENIOS)

- 298/669 patientes (44,5%) avaient reçu une première ligne d'hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé, dont 118/669 (18%) pour une maladie nouvellement diagnostiquée à ce stade et 180/669 (26,9%) qui avaient eu antérieurement un traitement adjuvant plus de 12 mois avant,
- et 359/669 (53,7%) étaient naïves d'hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé et avaient reçu une hormonothérapie (néo)adjuvante pour leur maladie au stade localisé, dont la majorité avait rechuté au cours du traitement adjuvant (300/669, 44,8%), les autres patientes ayant rechuté dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement adjuvant (59/669, 8,8%).

A noter que 9/669 (1,3%) patientes non prétraitées par hormonothérapie pour une maladie nouvellement diagnostiquée au stade avancé ont été incluses dans la population ITT (alors que le protocole prévoyait une analyse séparée de ces patientes, cf. paragraphe 8.1.2).

Un total de 121/446 patientes (27%) dans le groupe abémaciclib et 57/223 patientes (26%) dans le groupe placebo a été randomisé avant l'amendement du 12/01/2015 modifiant la posologie d'abémaciclib. La dose médiane reçue par les patientes incluses avant et après l'amendement a été proche (279 versus 272 mg/jour), la durée médiane de traitement ayant été plus longue après amendement qu'avant.

A la date de l'analyse finale pour la PFS, 215/669 patientes étaient encore sous traitement dont 170/446 patientes (38%) dans le groupe abémaciclib et 45/223 patientes (20%) dans le groupe placebo. La principale raison d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (pour 72% des patientes du groupe abémaciclib versus 88% des patientes du groupe placebo).

**Tableau 2 : caractéristiques des patientes de l'étude MONARCH-2**

	Fulvestrant + Abémaciclib (N = 446)	Fulvestrant + Placebo (N = 223)	Total (N = 669)
<b>Age, ans</b>			
Médiane	59	62	60
Par classe, n (%)			
< 65 ans	291 (65,3)	133 (59,6)	424 (63,4)
≥ 65 ans	155 (34,7)	90 (40,4)	245 (36,6)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Caucasiennes	237 (53,1)	136 (61,0)	373 (55,8)
Asiatiques	149 (33,4)	65 (29,1)	214 (32,0)
Autres	27 (6,0)	13 (5,8)	40 (6,0)
<b>Indice de performance ECOG, n (%)</b>			
0	264 (59,2)	136 (61,0)	400 (59,8)
1	176 (39,5)	87 (39,0)	263 (39,3)
Non disponible	6 (1,3)	0	6 (0,9)
<b>Statut ménopausique, n (%)</b>			
Ménopause	371 (83,2)	180 (80,7)	551 (82,4)
Naturelle	297 (66,6)	148 (66,4)	445 (66,5)
Chirurgicale	74 (16,6)	32 (14,3)	106 (15,8)
Pré- ou péri-ménopause (suppression de la fonction ovarienne)	72 (16,1)	42 (18,8)	114 (17,0)
<b>Localisation des métastases<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Viscérale	245 (54,9)	128 (57,4)	373 (55,8)
Osseuse uniquement	123 (27,6)	57 (25,6)	180 (26,9)
Autre <sup>b</sup>	75 (16,8)	38 (17,0)	113 (16,9)
<b>Localisation des métastases selon l'organe, n (%)</b>			
Os	308 (69,1)	153 (68,6)	461 (68,9)
Ganglions	161 (36,1)	91 (40,8)	252 (37,7)
Poumons	125 (28,0)	71 (31,8)	196 (29,3)
Foie	117 (26,2)	59 (26,5)	176 (26,3)
Plèvre	58 (13,0)	27 (12,1)	85 (12,7)
Sein	56 (12,6)	27 (12,1)	83 (12,4)
Autres	68 (15,2)	43 (19,3)	111 (16,6)

<b>Stade de la maladie au diagnostic</b>			
Stade 0, I ou II	224 (50,2)	119 (53,3)	343 (51,3)
Stade III	113 (25,3)	51 (22,9)	164 (24,5)
Stade IV	86 (19,3)	45 (20,2)	131 (19,6)
Non disponible	23 (5,2)	8 (3,6)	31 (4,6)
<b>Stade de la maladie à l'inclusion dans l'étude<sup>c</sup>, n (%)</b>			
Cancer localement avancé (non opérable)	16 (3,6)	2 (0,9)	18 (2,7)
Cancer métastatique	427 (95,7)	221 (99,1)	648 (96,9)
<b>Maladie mesurable</b>			
Oui	318 (71,3)	164 (73,5)	482 (72,0)
Non	128 (28,7)	59 (26,5)	187 (28,0)
<b>Présence des récepteurs à la progestérone</b>			
Positif	339 (76,0)	171 (76,7)	510 (76,2)
Négatif	96 (21,5)	44 (19,7)	140 (20,9)
<b>Nombre de sites métastatiques</b>			
1	182 (40,8)	82 (36,8)	264 (39,5)
2	134 (30,0)	68 (30,5)	202 (30,2)
3 ou plus	127 (28,5)	73 (32,7)	200 (29,9)
<b>Traitement antérieur par inhibiteur d'aromatase</b>			
Oui	316 (70,9)	149 (66,8)	465 (69,5)
Non	130 (29,1)	74 (33,2)	204 (30,5)
<b>Chimiothérapie antérieure dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant</b>			
Oui	267 (59,9)	134 (60,1)	401 (59,9)
Non	179 (40,1)	89 (39,9)	268 (40,1)
<b>Intervalle libre sans maladie (période entre le diagnostic d'un cancer du sein précoce et la première rechute des patientes traitées par adjuvant)<sup>d</sup></b>			
n (% de la population totale)	338 (75,8)	176 (78,9)	514 (76,8)
Données disponibles, n (%)	321 (95,0)	164 (93,2)	485 (94,4)
Médiane, mois	58,4	61,9	61,0
> 24 mois	264 (82,2)	136 (82,9)	400 (82,5)
≤ 24 mois	57 (17,8)	28 (17,1)	85 (17,5)
<b>Hormonorésistance<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Primaire	111 (24,9)	58 (26,0)	169 (25,3)
Secondaire	326 (73,1)	163 (73,1)	489 (73,1)
Pas d'hormonothérapie reçue antérieurement	6 (1,3)	2 (0,9)	8 (1,2)
Non disponible	3 (0,7)	0	3 (0,5)

<sup>a</sup> Critères de stratification de la randomisation

<sup>b</sup> Présence de métastases au niveau du sein, des ganglions, de la peau, des tissus mous ou de toute autre localisation différente de viscérale ou osseuse uniquement.

<sup>c</sup> A partir de la localisation primitive tumorale à l'inclusion.

<sup>d</sup> Pour les patientes ayant eu un traitement adjuvant pour lesquelles l'information est disponible

## ► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par les investigateurs

Les résultats présentés sont ceux issus de l'analyse finale (extraction de la base au 14/02/2017 après un suivi médian de 19,5 mois), étant donné que l'analyse intermédiaire prévue au protocole n'a pas permis de conclure à la supériorité de l'abémaciclib par rapport au placebo.

A cette date, et après un suivi médian de 19,5 mois, selon une évaluation par les investigateurs, la médiane de SSP a été de 16,4 mois (IC95% [14,4 ; 19,3]) dans le groupe abémaciclib et de 9,3 mois (IC95% [7,4 ; 11,4]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de +7,1 mois en faveur de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant : HR = 0,553 (IC95% [0,449 ; 0,681] ;  $p < 0,0000001$  inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025).

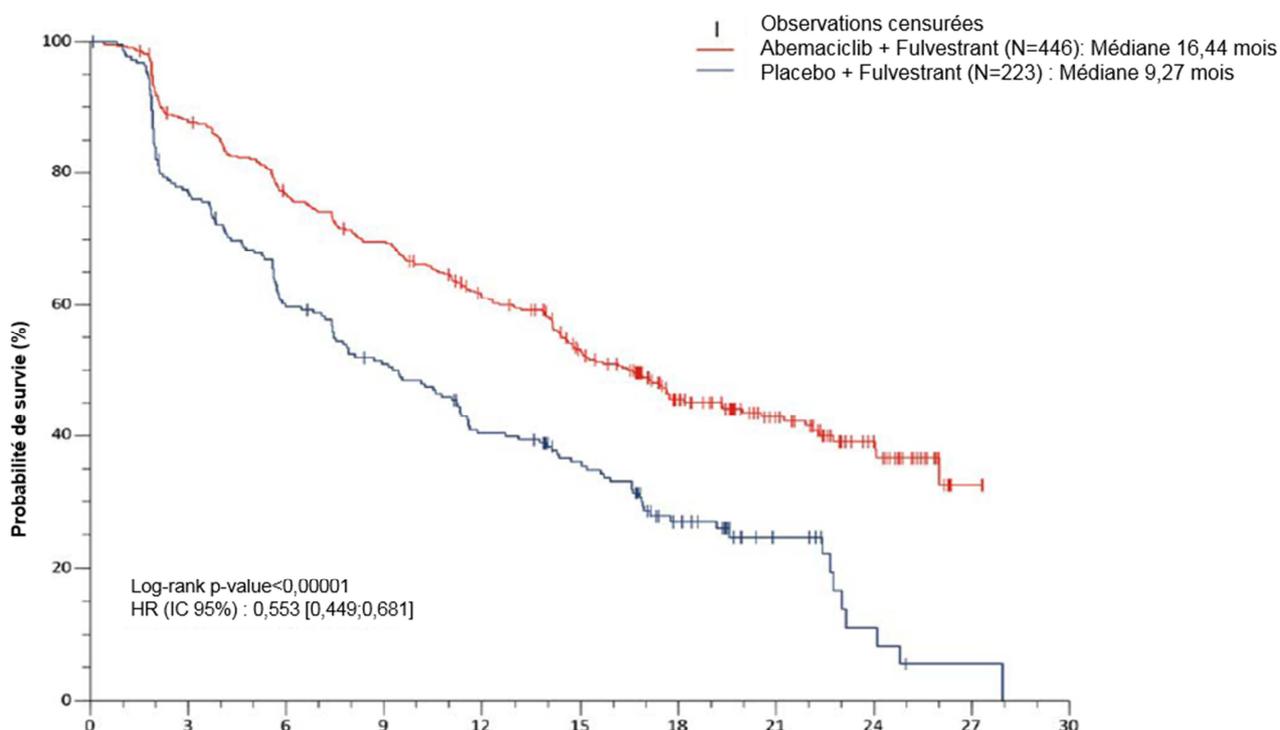
Par ailleurs, en utilisant les données issues de la lecture centralisée indépendante, le HR a été de 0,460 (IC95% [0,363 ; 0,584]), avec un gain absolu de +12,1 mois en faveur de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant.

**Tableau 3 : Résultats sur la survie sans progression**

Survie sans progression	Lecture par les investigateurs (critère de jugement principal)		Lecture centralisée (analyse de sensibilité)	
	Fulvestrant + Abémaciclib N=446	Fulvestrant + Placebo N=223	Fulvestrant + Abémaciclib N=446	Fulvestrant + Placebo N=223
<b>Analyse finale avec un suivi médian de 19,5 mois (14 février 2017)</b>				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	224 (50,2)	66 (29,6)	282 (63,2)	99 (44,4)
Nombre d'événements, n (%)	222 (49,8)	157 (70,4)	164 (36,8)	124 (55,6)
<i>progression</i>	211 (47,3)	153 (68,6)	143 (32,1)	119 (53,4)
<i>décès</i>	11 (2,5)	4 (1,8)	21 (4,7)	5 (2,2)
HR IC <sub>95%</sub> p	<b>0,553 [0,449 ; 0,681] &lt; 0,000001 (inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025)</b>		0,460 [0,363 ; 0,584]	
SSP médiane (mois) IC <sub>95%</sub>	16,4 [14,4 ; 19,3]	9,3 [7,4 ; 11,4]	22,4 [18,2 ; NE*]	10,2 [5,8 ; 14,0]
Taux de survie sans progression, % [IC <sub>95%</sub> ]				
à 6 mois	76,8 [72,5 ; 80,6]	59,7 [52,8 ; 66,0]	80,9 [76,7 ; 84,5]	56,3 [49,1 ; 62,9]
à 12 mois	61,1 [56,2 ; 65,6]	40,4 [33,7 ; 47,0]	67,9 [62,9 ; 72,4]	44,1 [36,8 ; 51,1]
à 18 mois	45,6 [40,3 ; 50,7]	27,0 [20,7 ; 33,6]	56,3 [50,7 ; 61,6]	31,8 [24,2 ; 39,6]

\* NE (non estimable) en raison du nombre de valeurs censurées autour de la médiane

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère principal) lors de l'analyse finale au 14/02/2017**



**Nombre de patientes à risque :**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Abemaciclib	446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
PLACEBO	223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie sans progression en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception de 2 sous-groupes (cf. annexe):

- patientes ayant plus de 3 sites métastatiques portant sur 200 patientes : HR = 0,752 (IC95% [0,525 ; 1,078]) ;
- patientes ayant des métastases autres que viscérales ou osseuses uniquement portant sur 113 patientes: HR = 0,837 (IC95% [0,501 ; 1,398]).

#### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

La supériorité de l'abémaciclib par rapport au placebo sur le critère de jugement principal SSP ayant été démontrée, une analyse intermédiaire de la survie globale (premier et seul critère secondaire hiérarchisé) a été effectuée au 14/02/2017.

A cette date, 133 décès étaient survenus dans l'étude : 85 (19%) dans le groupe abémaciclib et 48 (22%) dans le groupe placebo : HR = 0,854 (IC95% 0,598 ; 1,221, NS p =0,3886, > au seuil de 0,00012 prévu au protocole, non significatif).

D'après le protocole, l'analyse finale de la SG sera effectuée après l'observation de 441 décès.

#### ► Autres critères de jugement

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats des autres critères de jugement (secondaires ou exploratoires). Les résultats sont rapportés uniquement à visée descriptive dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 : Résultats sur les autres critères de jugement (population ITT)**

critères exploratoires	Analyse finale (14 février 2017)	
	Fulvestrant + Abémaciclib N=446	Fulvestrant + Placebo N=223
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète (RC)	14 (3,1)	1 (0,4)
Réponse partielle (RP)	143 (32,1)	35 (15,7)
Maladie stable (MS)	213 (47,8)	133 (59,6)
MS ≥ 6 mois	165 (37,0)	89 (39,9)
Progression de la maladie	40 (9,0)	45 (20,2)
Non évaluable	36 (8,1)	16 (4,8)
<b>taux de réponse objective</b> évaluée par les investigateurs n (%) [IC <sub>95%</sub> ]	157 (35,2) [30,8 ; 39,6]	36 (16,1) [11,3 ; 21,0]
<b>taux de contrôle de la maladie</b> n (%) [IC <sub>95%</sub> ]	370 (83,0) [79,5 ; 86,4]	169 (75,8) [70,2 ; 81,4]
<b>taux de bénéfice clinique</b> , n (%) [IC <sub>95%</sub> ]	322 (72,2) [68,0 ; 76,4]	125 (56,1) [49,5 ; 62,6]
<b>durée médiane de la réponse</b> (mois) [IC <sub>95%</sub> ]	Non atteinte [18 ; ND]	25,6 [11,9 ; 25,6]

ND : non disponible

### 8.1.2 En association au fulvestrant : traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patientes ménopausées ou pré/périménopausées non traitées antérieurement par hormonothérapie

Le protocole initial de l'étude MONARCH-2 prévoyait l'inclusion de patientes diagnostiquées au stade localement avancé ou métastatique et naïves d'hormonothérapie (1<sup>ère</sup> ligne métastatique). Par un amendement en date du 30/03/2015, l'inclusion de ces patientes a été arrêtée. Un total de 44 patientes a été inclus et randomisé au moment de l'amendement, celles-ci ont été exclues de la population ITT et analysées séparément de façon exploratoire par le laboratoire.

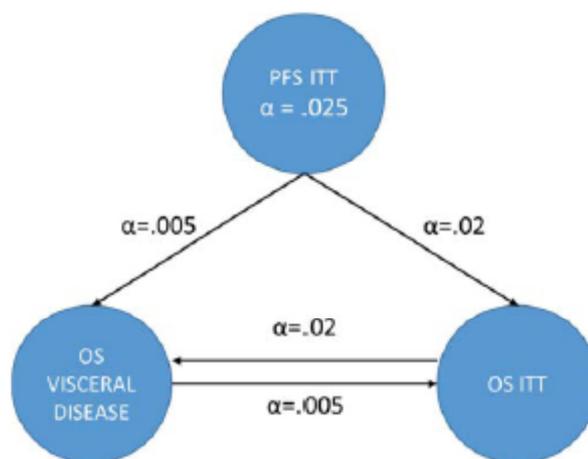
L'AMM a validé l'utilisation de l'abémaciclib en association au fulvestrant chez les femmes non traitées antérieurement par hormonothérapie, par extrapolation des données de l'étude MONARCH-2 chez les patientes pré-traitées par hormonothérapie, ainsi que celles de l'étude MONARCH-3 en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (cf. EPAR VERZENIOS<sup>10</sup>).

### 8.1.3 En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) chez la femme ménopausée: en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante

Référence	Etude MONARCH-3 <sup>12</sup>
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien au choix de l'investigateur (létrozole ou anastrozole) chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- et n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patiente incluse) : 18/11/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 03/11/2017 Etude conduite dans 158 centres dans 22 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 41 patientes)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association abémaciclib/inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) versus placebo/IANS en termes de survie sans progression.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 18 ans,</li> <li>- <u>femme ménopausée</u> (c.à.d. ayant eu une ovariectomie bilatérale ou avec un âge ≥ 60 ans ou avec un âge &lt; 60 ans et une aménorrhée d'au moins 12 mois (non secondaire à un traitement),</li> <li>- cancer du sein métastatique ou localement avancé non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie à visée curative,</li> <li>- expression positive des récepteurs aux estrogènes (ER+) et/ou à la progestérone (PR+) par la tumeur, documentée par immunohistochimie,</li> <li>- absence de surexpression des récepteurs HER2 (HER2-), documentée par immunohistochimie ou hybridation in situ,</li> <li>- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ou atteinte osseuse uniquement,</li> <li>- score de performance ECOG de 0 ou 1,</li> <li>- fonctionnement médullaire et bilan biologique normaux (seuils définis au protocole): neutrophiles ≥ 1 500/mm<sup>3</sup>, plaquettes ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine ≥ 8 g/dL, bilirubine ≤ 1,5 fois la norme supérieure, ASAT et ALAT ≤ 3 fois la norme supérieure (ou ≤ 5 fois la norme supérieure en cas de métastases hépatiques) et créatinine ≤ 1,5 fois la norme supérieure.</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement antérieur par hormonothérapie ou par chimiothérapie pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique,</li> <li>- traitement antérieur par hormonothérapie (néo)adjuvante avec un intervalle sans maladie ≤ 12 mois,</li> <li>- lymphangite, carcinomatose leptoméningée ou atteinte viscérale pouvant menacer le pronostic vital à court terme,</li> <li>- cancer du sein inflammatoire,</li> <li>- signes cliniques ou antécédents de métastases cérébrales,</li> <li>- administration de bisphosphonates ou d'un traitement ayant pour cible le système RANK-L (comme le dénosumab) une semaine avant la randomisation.</li> </ul>
Traitements étudiés	Les patientes ont été randomisées (2 :1) pour recevoir :  <u>Groupe abémaciclib :</u> - inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (au choix de l'investigateur): o anastrozole 1 mg par voie orale une fois par jour, en continu sur un cycle de

	<p>28 jours,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o OU létrozole 2,5 mg par voie orale une fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours.</li> </ul> <p>- abémaciclib 150 mg par voie orale deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours.</p> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (au choix de l'investigateur): <ul style="list-style-type: none"> <li>o anastrozole 1 mg par voie orale une fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours,</li> <li>o OU létrozole 2,5 mg par voie orale une fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours.</li> </ul> </li> <li>- équivalent placebo.</li> </ul> <p>Un ajustement en aveugle de la dose d'abémaciclib ou équivalent placebo (par paliers de 50 mg) ou une interruption du traitement étaient possible en cas d'événements indésirables.</p> <p>L'utilisation de traitements symptomatiques dits de support a été laissée à l'appréciation du médecin investigateur.</p> <p>Les facteurs de stratification à la randomisation ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la localisation des métastases (métastases viscérales, métastases osseuses uniquement ou autres)</li> <li>- l'hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure (inhibiteur de l'aromatase, autre hormonothérapie ou pas d'hormonothérapie antérieure).</li> </ul>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b><u>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</u></b> et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.</p>
<p><b>Principaux critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critère de jugement hiérarchisé : la survie globale (SG), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p>Autres critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de réponse objective (réponse complète ou partielle),</li> <li>- le taux de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou maladie stable),</li> <li>- le taux de bénéfice clinique (réponse complète, partielle ou maladie stable pendant au moins 6 mois),</li> <li>- durée de la réponse,</li> <li>- qualité de vie (évaluée par les scores EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 et EQ-5D).</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 240 événements définis pour l'analyse de la SSP (progression ou décès) pour permettre de détecter un HR de 0,670 avec une puissance de 80% et un risque d'erreur alpha égal à 0,025 (unilatéral). Ce HR correspond à une augmentation de 33% de la médiane de SSP (soit de 10 mois dans le groupe placebo et 15 mois dans le groupe abémaciclib). Il était prévu d'inclure 450 patientes dans l'étude.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Population d'analyse : ITT</u></p> <p><u>Critère de jugement principal (SSP):</u> La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test du log-rank unilatéral stratifié selon la localisation des métastases et l'hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le <i>Hazard Ratio</i> (HR) et un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire après la survenue de 189 événements (soit 80% du nombre total d'événements prévus). Afin de maintenir le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale à 0,025, le seuil de risque alpha pour l'analyse intermédiaire a été fixé à 0,00025. Le protocole prévoyait une analyse de sensibilité sur la base d'une revue indépendante à l'aveugle de la SSP.</p> <p><u>Critère secondaire hiérarchisé (SG):</u> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques,</p>

l'analyse de la survie globale était prévue uniquement en cas de significativité statistique pour le critère de jugement principal (analyse hiérarchisée). La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test du log-rank unilatéral stratifié selon la localisation des métastases et l'hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SG. Le protocole prévoyait quatre analyses intermédiaires de la SG (au moment des analyses intermédiaire et finale de la SSP et après la survenue de 189 décès, 252 décès et 315 décès). Afin de maintenir le risque alpha unilatéral pour l'analyse finale de la SG à 0,025, les seuils de risque alpha ont été ajustés pour les analyses intermédiaires de la SG selon la méthode O'Brien and Fleming. Si la significativité statistique était atteinte pour la SSP, le protocole prévoyait une analyse de la SG dans le sous-groupe de patients avec atteinte viscérale et dans la population ITT, avec une stratégie de report du risque alpha non consommé, défini selon la méthode de Maurer and Bretz, cf. schéma ci-après (amendement du 14/04/2017).



#### Autres critères secondaires

Tous les autres critères secondaires ont été analysés sans ajustement du risque alpha.

#### Principaux amendements au protocole et/ou au plan d'analyse statistique:

- 13/11/2015 : modification du nombre d'événements requis pour l'analyse finale de la SSP (270 au lieu de 312) et du HR cible (0,67 au lieu de 0,714) et modification du plan d'analyse de la SG (critère secondaire hiérarchisé).
- 16/12/2016 : modification du nombre d'événements requis pour l'analyse finale de la SSP (240 au lieu de 270) et suppression d'une des deux analyses intermédiaires de la SSP.
- 31/03/2017 (PAS uniquement): remplacement de l'analyse intermédiaire de la SG après 236 décès par deux analyses intermédiaires après 189 et 252 décès.
- 14/04/2017 (PAS uniquement): ajout d'une analyse de la SG dans le sous-groupe de patients avec atteinte viscérale, avec une stratégie de report du risque alpha non consommé entre l'analyse en ITT et l'analyse dans ce sous-groupe.

## **Résultats :**

### **► Caractéristiques des patientes à l'inclusion**

Un total de 493 patientes a été inclus dans cette étude : 328 dans le groupe abémaciclib et 165 dans le groupe placebo. Les patientes étaient âgées en médiane de 63 ans, ménopausées, majoritairement d'origine caucasienne (58,4%) et en bon état général (60% avec un score ECOG de 0).

La quasi-totalité des patientes (477/493, soit 96,7%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique) à l'inclusion dans l'étude dont 41,1% (196/477) étaient nouvellement diagnostiquées à ce stade (de novo) et 58,9% (281/477) avaient une maladie préexistante (cancer du sein antérieurement diagnostiqué au stade localisé). Dans le cadre de traitements reçus antérieurement au stade localisé (avant la progression au stade métastatique), les patientes avaient reçu une chimiothérapie (pour 38,7% d'entre elles) et/ou une hormonothérapie (pour 44,4% d'entre elles, dont 14,6% de l'anastrozole et 10,5% du létrozole). Parmi les patientes ayant un cancer du sein préexistant, l'intervalle libre sans traitement pour les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante a été en médiane de 48,6 mois et a été supérieur à 24 mois chez près de 80% des patientes.

Au cours de l'étude, l'inhibiteur de l'aromatase reçu par les patientes tous groupes confondus en association au placebo ou à l'abémaciclib a été le létrozole dans 80% des cas et l'anastrozole dans 20% des cas.

**Tableau 5 : caractéristiques des patientes de l'étude MONARCH-3**

	IANS + Abémaciclib (N = 328)	IANS + Placebo (N = 165)	Total (N = 493)
<b>Age, ans</b>			
Médiane	63	63	63
Par classe, n (%)			
< 65 ans	180 (54,9)	91 (55,2)	271 (55,0)
≥ 65 ans	148 (45,1)	74 (44,8)	222 (45,0)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Caucasiennes	186 (56,7)	102 (61,8)	288 (58,4)
Asiatiques	103 (31,4)	45 (27,3)	148 (30,0)
Autres	11 (3,4)	7 (4,2)	18 (3,7)
<b>Indice de performance ECOG, n (%)</b>			
0	192 (58,5)	104 (63,0)	296 (60,0)
1	136 (41,5)	61 (37,0)	197 (40,0)
<b>Localisation des métastases<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Viscérale <sup>b</sup>	172 (52,4)	89 (53,9)	261 (52,9)
Osseuse uniquement	70 (21,3)	39 (23,6)	109 (22,1)
Autre <sup>c</sup>	80 (26,2)	37 (22,4)	123 (24,9)
<b>Localisation des métastases selon l'organe, n (%)</b>			
Os	202 (61,6)	117 (70,9)	319 (64,7)
Ganglions	183 (55,8)	85 (51,5)	268 (54,4)
Poumons	121 (36,9)	50 (30,3)	171 (34,7)
Sein	120 (36,6)	58 (35,2)	178 (36,1)
Foie	48 (14,6)	30 (18,2)	78 (15,8)
Plèvre	39 (11,9)	25 (15,2)	64 (13,0)
Autres	75 (22,9)	33 (20,2)	108 (21,9)
<b>Stade de la maladie au diagnostic</b>			
Stade 0, I ou II	121 (36,9)	73 (44,2)	194 (39,4)
Stade III	62 (18,9)	24 (14,5)	86 (17,4)
Stade IV	132 (40,2)	61 (37,0)	193 (39,1)
Non disponible	13 (4,0)	7 (4,2)	20 (4,1)
<b>Stade de la maladie à l'inclusion dans l'étude<sup>d</sup>, n (%)</b>			
Maladie localement avancée	11 (3,4)	5 (3,0)	16 (3,2)
Maladie métastatique (récurrente)	182 (55,5)	99 (60,0)	281 (57,0)
Maladie métastatique de novo	135 (41,2)	61 (37,0)	196 (39,8)
<b>Maladie mesurable</b>			
Oui	267 (81,4)	130 (78,8)	397 (80,5)
Non	61 (18,6)	35 (21,2)	96 (19,5)
<b>Présence des récepteurs à la progestérone</b>			
Positif	255 (77,7)	127 (77,0)	382 (77,5)
Négatif	70 (21,3)	36 (21,8)	106 (21,5)

<b>Nombre de sites métastatiques</b>			
1	96 (29,3)	47 (28,5)	143 (29,0)
2	76 (23,2)	42 (25,5)	118 (23,9)
3 ou plus	154 (47,0)	75 (45,5)	229 (46,5)
<b>Intervalle libre sans traitement pour les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante</b>			
n (%)	140 (42,7)	72 (43,6)	212 (43,0)
Données disponibles, n (%)	137 (97,9)	72 (100,0)	209 (98,6)
Médiane, mois	50,4	37,4	48,6
> 24 mois	115 (83,9)	53 (73,6)	168 (80,4)
≤ 24 mois	22 (16,1)	19 (26,4)	41 (19,6)
<b>Nature de l'hormonothérapie antérieure ([néo]adjuvante)<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Inhibiteur d'aromatase	85 (25,9)	50 (30,3)	135 (27,4)
Autre hormonothérapie	65 (19,8)	30 (18,2)	95 (19,3)
Pas d'hormonothérapie antérieure	178 (54,3)	85 (51,5)	263 (53,3)
<b>Prise en charge initiale de la maladie cancéreuse</b>			
Chirurgie	211 (64,3)	112 (67,9)	323 (65,5)
Radiothérapie	141 (43,0)	89 (53,9)	230 (46,7)
Traitement systémique adjuvant et/ou néoadjuvant	166 (50,6)	85 (51,5)	251 (50,9)
<b>Nature du traitement systémique néoadjuvant et/ou adjuvant antérieur (synthèse)<sup>e</sup></b>			
n (%)	166 (50,6)	85 (51,5)	251 (50,9)
Chimiothérapie	125 (38,1)	66 (40,0)	191 (38,7)
Hormonothérapie	141 (43,0)	78 (47,3)	219 (44,4)
Thérapie ciblée	3 (0,9)	0	3 (0,6)
<b>Hormonothérapie néoadjuvante et adjuvante antérieure (synthèse)<sup>e</sup></b>			
n (%)	141 (43,0)	78 (47,3)	219 (44,4)
Inhibiteurs d'aromatase			
Anastrozole	46 (14,0)	26 (15,8)	72 (14,6)
Létrozole	29 (8,8)	23 (13,9)	52 (10,5)
Exemestane	14 (4,3)	8 (4,8)	22 (4,5)
Autre hormonothérapie			
Tamoxifène	87 (26,5)	43 (26,1)	130 (26,4)

<sup>a</sup> Randomisation stratifiée sur ces 2 critères.

<sup>b</sup> Définie par au moins une lésion sur un des organes internes suivants : poumon, foie, plèvre ou tissu péritonéal.

<sup>c</sup> Présence de métastases au niveau du sein, des ganglions, de la peau, des tissus mous ou de toute autre localisation différente de viscérale ou osseuse uniquement.

<sup>d</sup> A partir de la localisation de la tumeur primitive à l'inclusion.

<sup>e</sup> Une même patiente a pu recevoir plusieurs traitements.

### ► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur

Lors de l'analyse intermédiaire de la SSP prévue au protocole (extraction de la base au 31/01/2017), après un suivi médian d'environ 17 mois, la supériorité de l'abémaciclib par rapport au placebo a été démontrée (HR = 0,543 (IC95% [0,409 ; 0,723] ; p = 0,000021 inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,00025).

La médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe abémaciclib et était de 14,73 mois dans le groupe placebo.

A la date de l'analyse finale (extraction de la base au 03/11/2017 après un suivi médian de 26,7 mois), 160/493 patientes étaient encore sous traitement dont 125/328 patientes (38,1%) dans le groupe abémaciclib et 35/165 patientes (21,2%) dans le groupe placebo. A cette date, selon une évaluation par les investigateurs, la médiane de SSP a été de 28,18 mois (IC95% [23,51 ; non atteinte]) dans le groupe abémaciclib et de 14,76 mois (IC95% [11,24 ; 19,20]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 13,4 mois en faveur de l'ajout de l'abémaciclib à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien : HR = 0,540 (IC95% [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002 inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025).

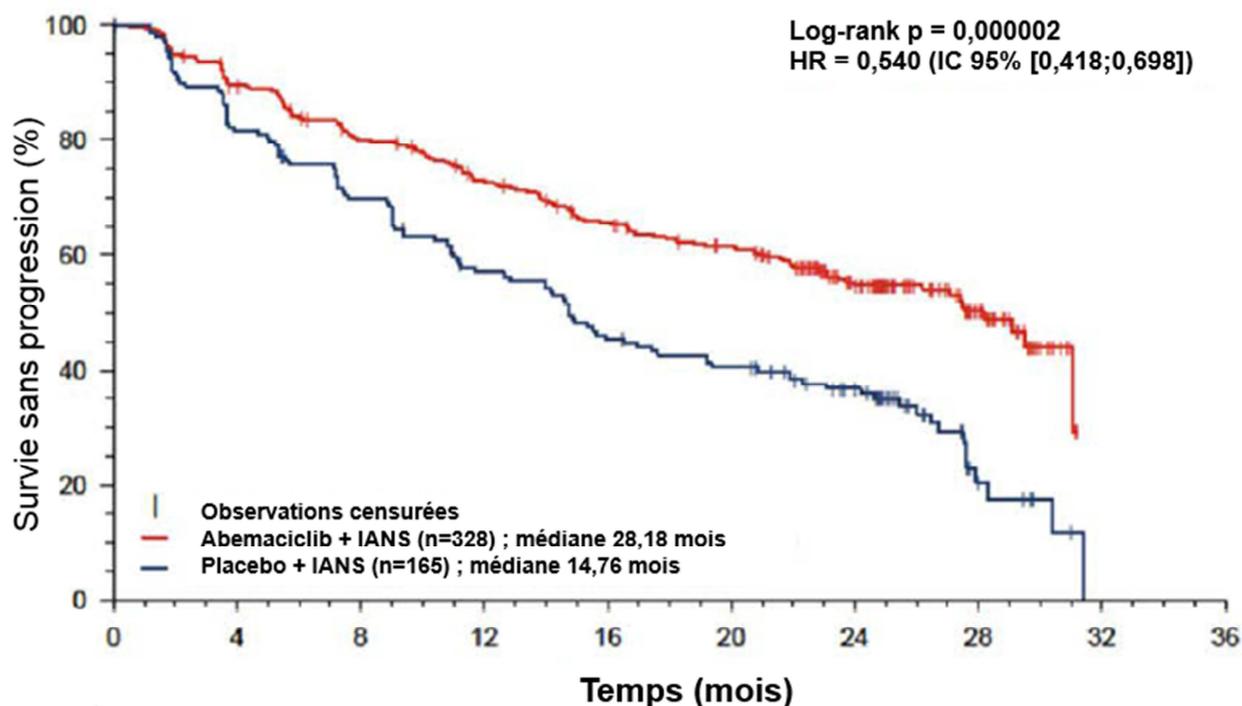
Par ailleurs, en utilisant les données issues de la lecture centralisée indépendante, le HR a été de 0,465 (IC95% [0,339 ; 0,636]), avec une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe abémaciclib et de 19,36 mois dans le groupe placebo.

**Tableau 6 : Résultats sur la survie sans progression**

Survie sans progression	Lecture par les investigateurs (critère de jugement principal)		Lecture centralisée (analyse de sensibilité)	
	IANS + Abémaciclib N=328	IANS + Placebo N=165	IANS + Abémaciclib N=328	IANS + Placebo N=165
<b>Analyse finale avec un suivi médian de 26,7 mois (03 novembre 2017)</b>				
Nombre de patientes avec données censurées, n (%)	190 (57,9)	57 (34,5)	237 (72,3)	92 (55,8)
Nombre d'événements, n (%)	138 (42,1)	108 (65,5)	91 (27,7)	73 (44,2)
<i>progression</i>	121 (36,9)	104 (63,0)	72 (22,0)	69 (41,8)
<i>décès</i>	17 (5,2)	4 (2,4)	19 (5,8)	4 (2,4)
HR IC <sub>95%</sub> p	<b>0,540 [0,418 ; 0,698]</b> <b>= 0,000002 (inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025)</b>		0,465 [0,339 ; 0,636]	
SSP médiane (mois) IC <sub>95%</sub>	28,18 [23,51 ; non atteinte]	14,76 [11,24 ; 19,20]	Non atteinte [ND ; ND]	19,36 [16,37 ; 27,91]
Taux de survie sans progression, % [IC <sub>95%</sub> ]				
à 8 mois	80,0 [75,0 ; 84,1]	69,7 [61,8 ; 76,3]	86,0 [81,5 ; 89,5]	72,7 [64,6 ; 79,2]
à 16 mois	65,6 [59,9 ; 70,8]	45,4 [37,3 ; 53,2]	75,1 [69,5 ; 79,8]	59,7 [50,7 ; 67,6]
à 24 mois	54,8 [48,7 ; 60,5]	36,7 [28,9 ; 44,5]	66,6 [60,3 ; 72,2]	41,9 [32,4 ; 51,2]

ND : non disponible

**Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère principal) lors de l'analyse finale au 03/11/2017**



Patientes à risque :

Abemaciclib + IANS	328	272	236	208	181	164	106	40	0	0
Abemaciclib + IANS	165	126	105	84	66	58	42	7	0	0

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie sans progression en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception de 4 sous-groupes dont (cf. annexe):

- patientes ayant des métastases osseuses uniquement portant sur 109 patientes : HR = 0,565 (IC95% [0,306 ; 1,044], NS) ;
- patientes ayant reçu une hormonothérapie antérieure autre qu'un inhibiteur de l'aromatase portant sur 96 patientes : HR = 0,806 (IC95% [0,473 ; 1,375], NS) ;
- patientes ayant une maladie non mesurable à l'inclusion portant sur 94 patientes : HR = 0,519 (IC95% [0,267 ; 1,009], NS).

#### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

A la date de l'analyse finale de la SSP (au 03/11/2017), une analyse intermédiaire de la SG a été effectuée. A cette date, dans la population ITT, 93 décès étaient survenus dans l'étude : 63 (19%) dans le groupe abémaciclib et 30 (18%) dans le groupe placebo : HR = 1,06 (IC95% 0,683 ; 1,633)  $p = 0.8017$ , NS car supérieur au seuil unilatéral de 0,0000176 fixé au protocole pour cette analyse intermédiaire. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Les résultats dans le sous-groupe de patients avec atteinte viscérale (262/493 patients) ont aussi été non significatifs. D'après le protocole, l'analyse finale de la SG sera effectuée après l'observation d'au moins 315 décès.

#### ► Autres critères de jugement

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats des autres critères de jugement (secondaires ou exploratoires). Les résultats sont rapportés uniquement à visée descriptive dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7 : Résultats sur les autres critères de jugement (population ITT)**

critères exploratoires	Analyse finale (03 novembre 2017)	
	IANS + Abémaciclib N=328	IANS + Placebo N=165
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète (RC)	9 (2,7)	1 (0,6)
Réponse partielle (RP)	154 (47,0)	60 (36,4)
Maladie stable (MS)	128 (39,0)	82 (49,7)
MS ≥ 6 mois	93 (28,4)	57 (34,5)
Progression de la maladie	12 (3,7)	12 (7,3)
Non évaluable	25 (7,6)	10 (6,1)
<b>taux de réponse objective</b> évaluée par les investigateurs		
n (%)	163 (49,7)	36 (16,1)
[IC <sub>95%</sub> ]	[44,3 ; 55,1]	[11,3 ; 21,0]
<b>taux de contrôle de la maladie</b>		
n (%)	291 (88,7)	143 (86,7)
[IC <sub>95%</sub> ]	[85,3 ; 92,1]	[81,5 ; 91,9]
<b>taux de bénéfice clinique</b> , n (%)		
[IC <sub>95%</sub> ]	256 (78,0)	118 (71,5)
	[73,6 ; 82,5]	[64,6 ; 78,4]
<b>durée médiane de la réponse</b> (mois)	27,39 [25,74 ; ND]	17,46 [11,21 ; 22,19]

ND : non disponible

#### 8.1.4 En association à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien)

L'EMA a validé l'association de l'abémaciclib à tout inhibiteur de l'aromatase : non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et stéroïdien (exemestane). Cependant, aucune donnée clinique en association à l'exemestane n'est disponible.

Pour rappel, l'exemestane, en association ou non à l'évérolimus, est une option de traitement :

- pour les rechutes précoces en première ligne métastatique (période sans maladie inférieure à 12 mois après l'arrêt du traitement adjuvant) ou
  - en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique,
- ce qui correspond à la situation des patientes traitées dans l'étude MONARCH-2 (en association au fulvestrant).

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études MONARCH-2 et MONARCH-3 dans des analyses exploratoires à l'aide de quatre questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D et mBPI-sf (uniquement dans l'étude MONARCH-2 pour ce dernier).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- le pourcentage de données manquantes supérieur à 20%,
- la pertinence du choix de la dernière période de recueil des données (visite de suivi post-traitement) n'a pas été argumentée,

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de VERZENIOS à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### ► Etude comparative versus placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant (MONARCH-2)

Les données de tolérance issues de l'étude MONARCH-2 portent sur 441 patientes du groupe fulvestrant + abémaciclib et 223 patientes du groupe fulvestrant + placebo. Au 14/02/2017, la durée médiane de traitement par abémaciclib ou placebo a été de 51,9 semaines dans le groupe abémaciclib (13 cycles en médiane) et 34,1 semaines dans le groupe placebo (9 cycles en médiane). La durée médiane de traitement par fulvestrant a été plus élevée dans le groupe abémaciclib (60,1 versus 36,0 semaines, 15 cycles versus 9 cycles en médiane).

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 435/441 patientes (98,6%) dans le groupe abémaciclib et 199/223 patientes (89,2%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (> 20%) ont été notamment, dans le groupe abémaciclib comparativement au groupe placebo : les diarrhées (86,4% versus 24,7%), la neutropénie (46,0% versus 4,0%), les nausées (45,1% versus 22,9%), la fatigue (39,9% versus 26,9%), les douleurs abdominales (35,4% versus 15,7%), l'anémie (29% versus 3,6%), la leucopénie (28,3% versus 1,8%), la diminution de l'appétit (26,5% versus 12,1%), les vomissements (25,9% versus 10,3%) et les céphalées (20,2% versus 15,2%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 8,6% dans le groupe abémaciclib et 3,1% dans le groupe placebo. La raison la plus fréquente d'arrêt du traitement a été la diarrhée (1,4%) dans le groupe abémaciclib. Une réduction de la dose en raison d'un EI a été nécessaire chez 189/441 patientes (42,9%) dans le groupe abémaciclib, le plus fréquemment en raison de diarrhées (chez 18,8%) ou d'une neutropénie (16,3%).

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 62,6% des patientes dans le groupe abémaciclib et 23,8% des patientes dans le groupe placebo, dont des neutropénies de grade 3 et 4 rapportées chez 26,5% des patientes dans le groupe abémaciclib versus 1,7% dans le groupe placebo. L'incidence des EI graves a été supérieure dans le groupe abémaciclib (22,4%) par rapport au groupe placebo (10,8%), dont des événements thromboemboliques (notamment embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) observés chez 9 patientes du groupe abémaciclib (2%) versus 1 patiente dans le groupe placebo (0,4%) et des infections (infection pulmonaire observée chez 7 patientes du groupe abémaciclib (1,6%) et choc septique chez 4 patientes du groupe abémaciclib (1%), versus 0 dans le groupe placebo).

14 patientes du groupe abémaciclib (3,2%) et 10 patientes du groupe placebo (4,5%) sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt, dont 9 secondairement à un EI dans le groupe abémaciclib (2,0%) avec 4 patientes suite à une infection et deux patientes suite à une atteinte hépatique.

L'administration d'un traitement concomitant antidiarrhéique a été plus fréquente dans le groupe abémaciclib (75,5% des patientes versus 17,9%). Les hospitalisations reliées à un EI ont concerné 21% des patientes du groupe abémaciclib versus 11% des patientes du groupe placebo. Les EI les plus fréquemment associés à l'hospitalisation ont été la dyspnée, l'embolie pulmonaire et les infections.

#### ► **Etude comparative versus placebo en ajout d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) (MONARCH-3)**

Les données de tolérance issues de l'étude MONARCH-3 portent sur 327 patientes du groupe IANS + abémaciclib et 161 patientes du groupe IANS + placebo. Au 03/11/2017, la durée médiane de traitement par abémaciclib ou placebo a été de 66,6 semaines dans le groupe abémaciclib (16 cycles en médiane) et 60,3 semaines dans le groupe placebo (15,0 cycles en médiane). La durée médiane de traitement par létrozole a été plus élevée dans le groupe abémaciclib (73,9 versus 64,0 semaines, 18 cycles versus 15 cycles en médiane). La durée médiane de traitement par anastrozole a été plus élevée dans le groupe abémaciclib (81,4 versus 44,1 semaines, 19,5 cycles versus 10 cycles en médiane).

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 323/327 patientes (98,8%) dans le groupe abémaciclib et 152/161 patientes (94,4%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ( $> 20\%$ ) ont été notamment, dans le groupe abémaciclib comparativement au groupe placebo : les diarrhées (82,3% versus 32,3%), la neutropénie (43,7% versus 1,9%), les nausées (41,3% versus 20,5%), la fatigue (41,3% versus 33,5%), l'anémie (31,5% versus 8,1%), les douleurs abdominales (31,2% versus 13%), les vomissements (30,3% versus 13,0%), l'alopécie (27,5% versus 11,2%), la diminution de l'appétit (26,3% versus 10,6%) et la leucopénie (22,0% versus 2,5%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 16,5% dans le groupe abémaciclib et 3,1% dans le groupe placebo. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement ont été l'augmentation des ALAT et l'infection pulmonaire (1,8% chaque) dans le groupe abémaciclib. Une réduction de la dose en raison d'un EI a été nécessaire chez 152/327 patientes (46,5%) dans le groupe abémaciclib, le plus fréquemment en raison de diarrhées (chez 14%) ou d'une neutropénie (13%).

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 61,8% des patientes dans le groupe abémaciclib et 26,1% des patientes dans le groupe placebo, dont des neutropénies de grade 3 et 4 rapportées chez 23,8% des patientes dans le groupe abémaciclib versus 1,2% dans le groupe placebo.

L'incidence des EI graves a été supérieure dans le groupe abémaciclib (31,2%) par rapport au groupe placebo (16,8%), dont des événements thromboemboliques (notamment embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) observés chez 8 patientes du groupe abémaciclib (2,4%) versus 1 patiente dans le groupe placebo (0,6%), une infection pulmonaire observée chez 13 patientes du groupe abémaciclib (4,0%) et une atteinte rénale aiguë observée chez 5 patientes du groupe abémaciclib (1,5%), versus 0 dans le groupe placebo.

Un total de 15 patientes du groupe abémaciclib (4,6%) et 3 patientes du groupe placebo (1,9%) sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt, dont 11 secondairement à un EI dans le groupe abémaciclib (3,4%) avec 5 patientes suite à une infection pulmonaire, deux patientes suite à une thrombose et deux patientes suite à un accident vasculaire cérébral ischémique et une rupture d'anévrisme.

L'administration d'un traitement concomitant antidiarrhéique a été plus fréquente dans le groupe abémaciclib (69,1% des patientes versus 17,4%). Les hospitalisations reliées à un EI ont concerné 24% des patientes du groupe abémaciclib versus 14% des patientes du groupe placebo. Les EI les plus fréquemment associés à l'hospitalisation ont été l'infection pulmonaire, l'embolie pulmonaire et les diarrhées.

### ► Événements indésirables d'intérêt particulier

#### Toxicité hépato-biliaire

Dans l'étude MONARCH-2, une élévation de l'ALAT ou de l'ASAT a été rapportée comme EI chez 13,14% et 12,2% des patientes dans le groupe abémaciclib versus 5,4% et 6,7% dans le groupe placebo. Dans l'étude MONARCH-3, une élévation de l'ALAT ou de l'ASAT a été rapportée comme EI chez 17,4% et 16,8% des patientes dans le groupe abémaciclib versus 7,5% et 7,5% dans le groupe placebo. Ces élévations ont été réversibles après un arrêt temporaire du traitement ou une réduction de la dose. Cependant deux patientes dans le groupe abémaciclib sont décédées suite à une atteinte hépatique dans l'étude MONARCH-2. Aucun cas de Hys' law n'a été observé dans les deux études<sup>15</sup>.

### 8.3.2 Données issues du RCP

Le suivi et les examens biologiques associés à la prescription de VERZENIOS sont précisés dans le RCP.

En particulier, la numération formule sanguine doit être surveillée avant l'instauration du traitement, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, tous les mois pendant les deux mois suivants et selon les indications cliniques. L'ALAT et l'ASAT doivent être surveillées avant l'instauration du traitement, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, tous les mois pendant les deux mois suivants et selon les indications cliniques.

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 4 du 29/06/2018)

**Tableau 8 : Points de suivi particulier pour VERZENIOS**

Risque important identifié	Atteintes thromboemboliques veineuses
Risques Importants potentiels	- Infections graves secondaires aux neutropénies - Atteintes hépatiques - Toxicité de la reproduction et du développement
Information manquante	Exposition et sécurité d'emploi chez les patientes avec une altération sévère de la fonction rénale

## 08.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

<sup>15</sup> La loi de Hy est une règle empirique selon laquelle un médicament présente un risque élevé de causer une lésion hépatique mortelle induite par un médicament (DILI) lorsqu'il est administré à une population importante, s'il provoque des cas de lésion hépatique satisfaisant certains critères lorsqu'il est administré à une population plus petite.

## 08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'abémaciclib (VERZENIOS) dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2-localement avancé ou métastatique repose sur deux études de phase III, randomisées, en double aveugle : les études MONARCH-2 (en association au fulvestrant) et MONARCH-3 (en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien : létrozole ou anastrozole).

L'étude MONARCH-2 a comparé l'abémaciclib au placebo en ajout d'un traitement par fulvestrant chez 669 femmes ménopausées ou pré/périménopausées prétraitées par hormonothérapie (adjuvant ou métastatique). Chez les femmes en pré/périménopause (18%), un traitement par un analogue de la LH-RH était associé.

Concernant l'hormonothérapie reçue antérieurement :

- près de 45% des patientes avaient reçu une première ligne d'hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé,
- près de 55% étaient naïves d'hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé et avaient reçu une hormonothérapie (néo)adjuvante pour leur maladie au stade localisé, dont la majorité avait rechuté au cours du traitement adjuvant (45%).

Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de l'étude.

La supériorité de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 19,5 mois: 16,4 mois versus 9,3 mois, soit un gain absolu de 7,1 mois (HR = 0,553 (IC95% [0,449 ; 0,681] ;  $p < 0,0000001$  inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025 pour l'analyse finale du critère de jugement principal). A cette date, aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 85 décès (19%) dans le groupe abémaciclib et 48 décès (22%) dans le groupe placebo (différence non significative). Des analyses supplémentaires sur la survie globale sont prévues au protocole.

L'étude MONARCH-3 a comparé l'abémaciclib au placebo en ajout d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien au choix du médecin : létrozole (80%) ou anastrozole (20%) chez 493 femmes ménopausées non prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé et n'ayant pas reçu d'hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédant l'inclusion. La quasi-totalité des patientes (96,7%) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique) à l'inclusion dans l'étude dont 41,1% avaient un cancer nouvellement diagnostiqué à ce stade (de novo). Parmi les patientes ayant un cancer du sein préexistant (58,9%), l'intervalle libre sans traitement pour les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante a été en médiane de 48,6 mois et a été supérieur à 24 mois chez près de 80% des patientes. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique pouvant menacer le pronostic vital à court terme ont été exclues de l'étude.

La supériorité de l'ajout de l'abémaciclib au létrozole ou à l'anastrozole par rapport à ceux-ci pris seuls a été démontrée sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 26,7 mois: 28,18 mois dans le groupe abémaciclib et 14,76 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 13,4 mois (HR = 0,540 (IC95% [0,418 ; 0,698] ;  $p = 0,000002$  inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025 pour l'analyse finale du critère de jugement principal). A cette date, aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence avec 63 décès (19%) dans le groupe abémaciclib et 30 décès (18%) dans le groupe placebo (différence non significative). Des analyses supplémentaires sur la survie globale sont prévues au protocole.

La qualité de vie des patientes a été analysée dans les études MONARCH-2 et MONARCH-3 dans des analyses exploratoires à l'aide de quatre questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D et mBPI-sf (uniquement dans l'étude MONARCH-2 pour ce dernier).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle et compte tenu des réserves émises (notamment absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole, absence d'objectif pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la

pertinence clinique des résultats, pourcentage de donnée manquante), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de VERZENIOS à une hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule.

Concernant la tolérance :

- dans l'étude MONARCH-2, plus d'événements indésirables (EI) graves (22,4% versus 10,8%), d'EI de grade  $\geq 3$  (62,6% versus 23,8%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (8,6% versus 3,1%) ont été observés dans le groupe abémaciclib par rapport au groupe placebo ;
- dans l'étude MONARCH-3, plus d'événements indésirables (EI) graves (31,2% versus 16,8%), d'EI de grade  $\geq 3$  (61,8% versus 26,1%) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (16,5% versus 3,1%) ont été observés dans le groupe abémaciclib par rapport au groupe placebo.

L'EI le plus fréquemment rapporté avec l'abémaciclib a été les diarrhées (plus de 80% des patients), en majorité de grades 1 ou 2, mais nécessitant un recours à des anti-diarrhéiques et une réduction de la dose voire un arrêt du traitement dans certains cas. Le principal risque important identifié au PGR est la thromboembolie veineuse. Il existe des différences entre les inhibiteurs de CDK 4/6 en termes de risques importants identifiés, en effet le principal risque important identifié pour le palbociclib (IBRANCE) est la toxicité hématologique (myélosuppression) et pour KISQALI la myélosuppression, la toxicité hépatobiliaire et l'allongement du QT.

L'indication de l'AMM a validé l'association de l'abémaciclib au fulvestrant chez les patientes non pré-traitées par hormonothérapie (pour le stade avancé, chez les patientes ayant un cancer diagnostiqué à ce stade ou n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante dans les 12 mois précédent l'inclusion), au même titre que l'association aux inhibiteurs de l'aromatase. Cependant les données disponibles avec l'abémaciclib en association au fulvestrant dans cette situation sont limitées (44 patientes analysées de façon exploratoire dans l'étude MONARCH-2).

L'indication de l'AMM a validé l'association de l'abémaciclib à tous les inhibiteurs de l'aromatase (stéroïdiens et non stéroïdiens). Cependant l'intérêt et l'apport thérapeutique de l'ajout de l'abémaciclib à l'exemestane (IA stéroïdien) ne peuvent être déterminés en l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance dans le cadre de cette association.

Les données d'efficacité et de tolérance de l'abémaciclib chez les femmes non ménopausées sont très limitées (critère d'exclusion de l'étude MONARCH-3 et moins de 20% des patientes de l'étude MONARCH-2). De plus les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens et le fulvestrant ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées.

Enfin, aucune donnée n'est disponible avec l'abémaciclib chez les patientes ayant reçu au moins deux lignes d'hormonothérapie en situation métastatique (critère d'exclusion de l'étude MONARCH-2).

Aucune comparaison indirecte versus les autres traitements du cancer du sein RH+/HER2- avancé, en particulier les autres inhibiteurs de CDK 4/6 (ribociclib et palbociclib) n'a été réalisée par le laboratoire, alors qu'une méta-analyse en réseau était possible.

Compte tenu des données disponibles l'ajout de l'abémaciclib à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrazole ou anastrozole) ou au fulvestrant s'est traduit par un gain en termes de survie sans progression, au détriment d'une tolérance dégradée en particulier au plan gastro-intestinal et hématologique et sans bénéfice démontré en termes de survie globale ou de qualité de vie à ce jour. Par conséquent, VERZENIOS, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou au fulvestrant, n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié.

## 08.6 Programme d'études

Une étude de phase III (MONARChE) évaluant l'abémaciclib en ajout de l'hormonothérapie dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade précoce est en cours (fin de l'essai prévu pour Q2 2019).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute<sup>4</sup>.

Lorsque la tumeur est RH+/HER2- et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie<sup>5</sup>. Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Après progression constatée de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou l'exemestane seul ou en association à l'évérolimus peut être instauré sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit établie<sup>5</sup>. Chez les patientes en pré/péri-ménopause, un agoniste de la LHRH (gosérelène ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies.

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur la chimiothérapie.

Depuis 2016, deux inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 ont eu une AMM dans le cancer du sein avancé RH+/HER2-, le palbociclib (IBRANCE) et le ribociclib (KISQALI). La Commission de la transparence a considéré que l'ajout du palbociclib à une hormonothérapie a une place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé, chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en tant que traitement de :

- 1<sup>ère</sup> ligne en association au létrozole sans traitement préalable ;
- 1<sup>ère</sup> ligne et plus en association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie avancée ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce.

En revanche, la Commission a considéré que cette association n'a pas de place dans la prise en charge des femmes non ménopausées faute de données suffisantes et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase et du fulvestrant chez les femmes non ménopausées.

La Commission a également considéré que le ribociclib était une option de traitement en association au létrozole en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes ménopausées dans deux situations (conformément aux critères d'inclusion de de non inclusion de l'étude MONALEESA-2):

- lors d'un diagnostic d'emblée à ce stade ou
- en cas de rechute tardive (dans un délai  $\geq$  12 mois après l'arrêt d'un traitement par létrozole ou anastrozole dans le cadre d'un traitement adjuvant).

Faute de donnée disponible avec le ribociclib en association à l'anastrozole ou à l'exemestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien), la Commission a considéré que le ribociclib en association à l'anastrozole ou à l'exemestane n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie,

la Commission a considéré que l'association d'un inhibiteur sélectif des CDK 4 et 6 (ribociclib ou palbociclib) à une hormonothérapie n'avait pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

Dans les recommandations ESMO 2018<sup>5</sup> et NCCN 2018 (version 2)<sup>6</sup>, l'association de IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant (catégorie 1) est une option parmi l'ensemble des hormonothérapies disponibles chez la femme ménopausée ou non ménopausée.

La Commission souligne la différence dans le schéma de prise des inhibiteurs des CDK 4/6 : le ribociclib et le palbociclib doivent être pris une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, tandis que l'abémaciclib doit être pris de manière continue.

L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes l'ayant reçu dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

### **Place de VERZENIOS dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2-chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :**

**Chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, sont recommandés :**

- les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole 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,
- le 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.

L'ajout systématique de VERZENIOS au létrozole ou à l'anastrozole en première ligne métastatique est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables (EI) notamment les EI de grades  $\geq 3$  (62% versus 26% avec le létrozole ou l'anastrozole seul) ainsi les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (8,6% versus 3,1%).

De même l'ajout systématique de VERZENIOS au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'EI, notamment les EI de grades  $\geq 3$  (62% versus 24% avec le fulvestrant seul) ainsi que les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (16,5% versus 3,1%).

Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.

Si l'association d'un inhibiteur des CDK 4/6 à une hormonothérapie est envisagée, au cas par cas, le choix entre IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) doit prendre en compte le profil de tolérance de chaque médicament.

Il est rappelé, qu'en sus du risque de neutropénie déjà observé avec les 2 autres inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 et nécessitant une surveillance régulière de la NFS (cf. RCP), VERZENIOS présente un profil de toxicité propre marqué par des événements thromboemboliques veineux et des troubles digestifs (diarrhées) pouvant conduire à des interruptions de traitement voire à des arrêts définitifs.

**La Commission souligne que VERZENIOS n'a pas de place, faute de données cliniques:**

- en association à l'exemestane, inhibiteur de l'aromatase stéroïdien,
- en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ainsi que chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

La Commission souligne également l'absence de place de VERZENIOS après échec d'un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (IBRANCE ou KISQALI), faute de donnée clinique.

**Place de VERZENIOS dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :**

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) à une hormonothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

VERZENIOS (abémaciclib) en association au létrozole, à l'anastrozole ou à l'exemestane n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- chez la femme non ménopausée, faute de donnée clinique suffisante et en l'absence d'AMM des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens et du fulvestrant chez la femme non ménopausée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le rapport efficacité/effets indésirables est :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase :

- important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;
- non établi en association à l'exemestane.

- en association au fulvestrant :

- important en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante et en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie ;
- non établi en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé et chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

Quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant) chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le rapport efficacité/effets indésirables est non établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Place dans la stratégie thérapeutique : cf. Chapitre 09 de l'avis.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,

- du besoin médical partiellement couvert,
- et de l'absence de réponse de VERZENIOS en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) ou au fulvestrant, au besoin médical identifié (absence d'impact démontré sur la mortalité à ce jour et sur l'amélioration de la qualité de vie),

VERZENIOS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS est :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase :
  - important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole 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 ;
  - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane.
- en association au fulvestrant :
  - important 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 ;
  - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne métastatique soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

Quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant), la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- chez les femmes non ménopausées
- ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Au total, la Commission donne un avis favorable à l'inscription de VERZENIOS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante,
- en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante et en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de VERZENIOS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs:

- quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant) chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme,

- en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé et chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante,
- en association à l'exemestane.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole 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 :
  - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au létrozole ou à l'anastrozole par rapport à létrozole ou anastrozole seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 13,4 mois (28,2 versus 14,8 mois) en première ligne métastatique (environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute tardive dont la majorité après 24 mois),
  - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au létrozole ou à l'anastrozole seuls,
  - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes
- 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 :
  - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce),
  - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul,
  - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,
- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades  $\geq 3$  notés avec une fréquence d'environ 62% versus 26% avec le létrozole ou l'anastrozole seuls et 24% avec le fulvestrant seul,
- le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés,

la Commission considère que l'ajout de VERZENIOS au létrozole, à l'anastrozole ou au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La stratégie thérapeutique comporte les médicaments cités dans les tableaux du chapitre 06 Comparateurs cliniquement pertinents.

En association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé et chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante : sans objet.

En association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane : sans objet.

**Quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant) chez les femmes non ménopausées ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : sans objet.**

## 010.3 Population cible

La population cible de VERZENIOS est celle des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Cette population cible a été estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 968 d'après une projection<sup>2,3</sup>.
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-<sup>16</sup>, soit entre 35 380 et 41 278 patientes en 2017,
- le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80%), soit entre 28 304 et 33 023 patientes en 2017<sup>3</sup>.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

### 1) Les patientes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade métastatique :

On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique<sup>17</sup>, soit entre 1 415 et 3 302 patientes. Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>18</sup>, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 849 et 1 981 patientes seraient éligibles à un traitement par une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (correspond à l'indication de VERZENIOS en association au létrozole ou à l'anastrozole).

La population cible de VERZENIOS comprend aussi les patientes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique, qui progresseront sous une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique et éligibles à une hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne (correspond à l'indication de VERZENIOS en association au fulvestrant). Cependant les données disponibles ne permettent pas de quantifier cette population. Les patientes ayant progressé sous un inhibiteur des CDK 4/6 en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ne sont pas incluses dans l'estimation de la population cible de VERZENIOS, l'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 n'étant pas démontré.

### 2) Les patientes en rechute tardive (récidive après arrêt du traitement adjuvant depuis au moins 12 mois)

Cette sous-population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus<sup>17</sup>. Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes ménopausées qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de l'estimation de la population cible de VERZENIOS, sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2011. Ainsi considérant l'incidence de diagnostic du cancer du sein connu et disponible jusqu'en 2011, le nombre de patientes en rechute tardive a été estimé entre 1 250 et 1 539<sup>19,20</sup>.

<sup>16</sup> Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

<sup>17</sup> Avis de la Commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

<sup>18</sup> Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

<sup>19</sup> INCa. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>18</sup>, la population des patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 750 et 923 patientes.

3) Les patientes en rechute précoce (récidive durant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois après arrêt du traitement adjuvant)

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes ménopausées qui récidivent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (cf. plus haut), on estime entre 1 589 et 1 957 le nombre de patientes en récurrence en 2017 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 5 ans (diagnostic entre 2013 et 2017), en utilisant l'estimation de 2013 et les données de projection de 2015 et 2017 de l'incidence des cancers du sein<sup>3,19,21</sup>.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%<sup>18</sup>, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 953 et 1 175 patientes récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association VERZENIOS/fulvestrant.

### Conclusion

**La population cible de VERZENIOS est estimée à environ :**

- **849 à 1 981 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population de femmes qui progresseront sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique par un IANS et éligibles à une hormonothérapie de 2ème ligne),**
- **750 à 923 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante,**
- **953 à 1 175 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante,**

**Au total, entre 2 600 et 4 100 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2- par an seraient éligibles à VERZENIOS.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

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

### **► Autres demandes**

La Commission souhaite réévaluer VERZENIOS sur la base des résultats de survie globale des études MONARCH-2 et MONARCH-3 dès que ceux-ci seront disponibles (résultats attendus en 2020 et 2021).

---

<sup>20</sup> Compte tenu de la période considérée pour le diagnostic des patientes, jusqu'en 2011, la projection disponible pour l'année 2015 n'est pas prise en compte pour le calcul de cette sous-population.

<sup>21</sup> Leone N, Voirin N, Roche L. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2015.

Figure 3 : MONARCH-2. Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (analyse finale du 14/02/2017)

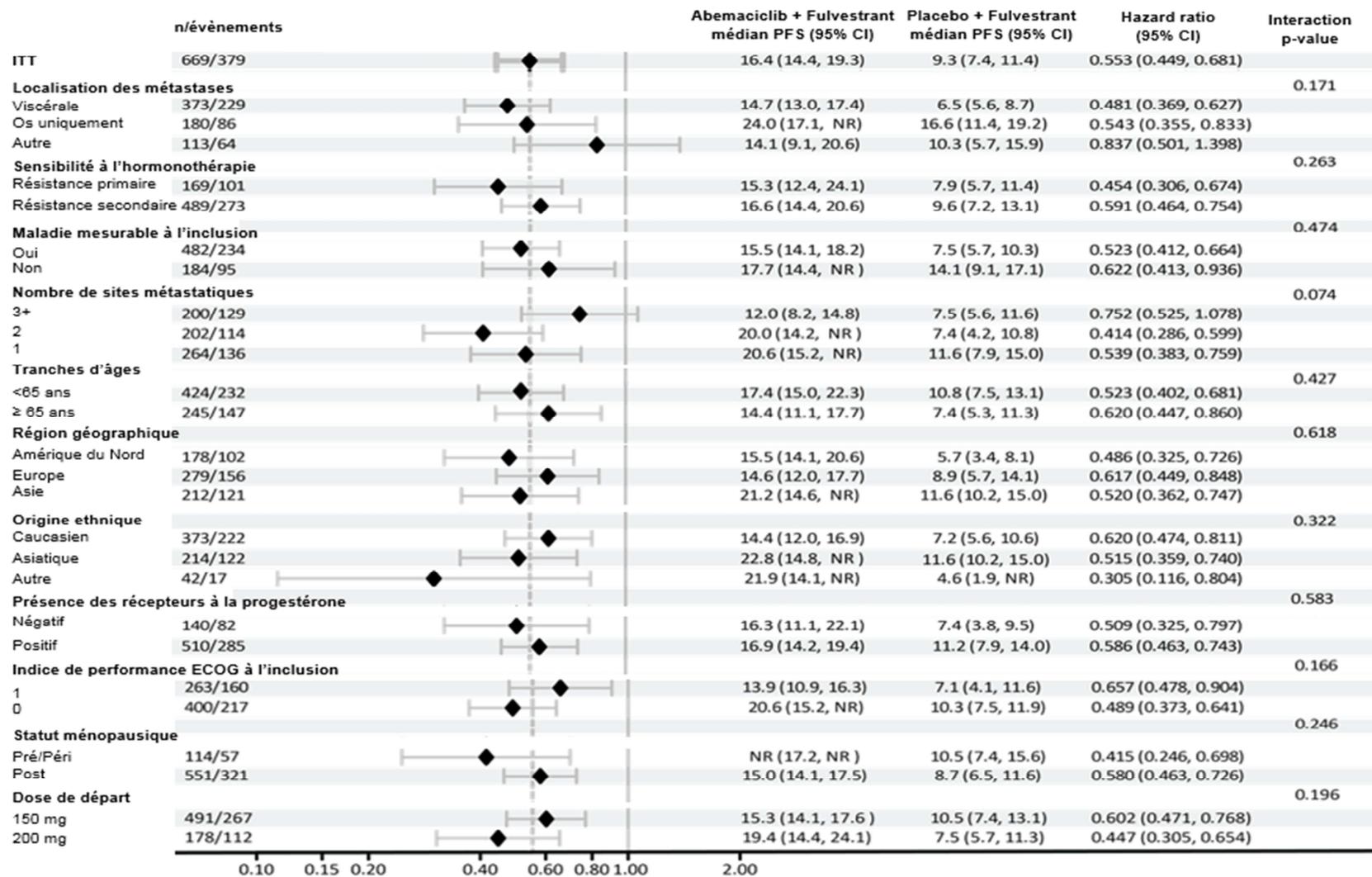


Figure 4 : MONARCH-3. Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (analyse finale du 03/11/2017)

