



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 FEVRIER 2021

*abémaciclib*

**VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés**  
**VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés**  
**VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au fulvestrant, 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, 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.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au fulvestrant seul.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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. L'ajout d'un inhibiteur des CDK4/6 [IBRANCE

(palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé dans les recommandations actuelles de pratique clinique. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute d'une hormonothérapie adjuvante. En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

### **Place du médicament**

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul désormais en termes de survie globale, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant, de même que l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant, est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul 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, 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.

Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Le choix de l'inhibiteur des CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre VERZENIOS (abémaciclib), KISQALI (ribociclib) et IBRANCE (palbociclib) doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité. En particulier, concernant VERZENIOS (abémaciclib), ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des événements thromboemboliques veineux et des troubles digestifs fréquents (diarrhées), en sus du risque de neutropénie déjà observé avec les deux autres inhibiteurs des CDK4/6 et nécessitant une surveillance régulière de la NFS (cf. RCP).

Pour rappel, VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant n'a pas de place, faute de données cliniques (avis du 12 décembre 2018) :

- 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 ;
- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- après échec d'un autre inhibiteur des CDK4/6 (KISQALI ou IBRANCE).

|  |   |
|--|---|
| <b>Motif de l'examen</b>                     | Réévaluation de l'ASMR à la demande de la Commission de la Transparence   |
| <b>Indication(s) concernée(s)</b>            | En association au fulvestrant, dans le périmètre de remboursement défini par la Commission de la Transparence dans son avis du 12 décembre 2018 restreint par rapport à l'AMM, à savoir <sup>1</sup> :<br><b>En association au fulvestrant, 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, 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.</b>   |
| <b>SMR</b>                                   | <b>IMPORTANT</b>  |
| <b>ASMR</b>                                  | <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (gain absolu de 9,47 mois avec l'ajout de l'abémaciclib ; HR=0,757, IC95% [0,606 ; 0,945]) après un suivi médian de 48 mois, chez des patientes en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce ou en deuxième ligne métastatique,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un surcroît de toxicité avec des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés chez 68% des patientes versus 28% avec le fulvestrant seul, une toxicité hématologique et gastro-intestinale (diarrhées rapportées chez 87% des patientes versus 28% avec le fulvestrant seul) ayant conduit à des adaptations posologiques voire des interruptions de traitement, ainsi que des événements thromboemboliques veineux graves observés,</li> <li>- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,</li> </ul> <p>la Commission considère que l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant apporte, comme KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge 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, 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.</p> |
| <b>ISP</b>                                   | VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul désormais en termes de survie globale, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant, de même que l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant, est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul 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, 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.</p> <p>Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.</p> <p>Le choix de l'inhibiteur des CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre VERZENIOS (abémaciclib), KISQALI (ribociclib) et IBRANCE</p>   |

<sup>1</sup> Le périmètre de l'indication concerné par cette présente réévaluation correspond au périmètre de remboursement retenu par la Commission pour l'indication de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant (avis du 12/12/2018).

(palbociclib) doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité. En particulier, concernant VERZENIOS (abémaciclib), ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des événements thromboemboliques veineux et des troubles digestifs fréquents (diarrhées), en sus du risque de neutropénie déjà observé avec les deux autres inhibiteurs des CDK4/6 et nécessitant une surveillance régulière de la NFS (cf. RCP).

Pour rappel, VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant n'a pas de place, faute de données cliniques (avis du 12 décembre 2018) :

- 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 ;
- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- après échec d'un autre inhibiteur des CDK4/6 (KISQALI ou IBRANCE).

**Population cible**

La population cible de VERZENIOS (abémaciclib) dans le périmètre concerné par la présente réévaluation est inchangée, elle peut être estimée à environ 953 à 1 175 patientes par an (cf. avis du 12 décembre 2018).

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant, à la demande de la Commission de la Transparence, dans le périmètre retenu pour le remboursement dans son dernier avis du 12/12/2018<sup>2</sup>, à savoir : 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, 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.

Dans ce périmètre, la Commission avait octroyé un SMR important et a considéré que l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. La Commission avait souhaité réévaluer VERZENIOS (abémaciclib) sur la base des résultats de survie globale des études MONARCH-2 (concerne l'association au fulvestrant) et MONARCH-3 (concerne l'association à inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) dès que ceux-ci seraient disponibles<sup>2</sup>.

La présente réévaluation fait suite à la mise à disposition des résultats finaux de survie globale de l'étude MONARCH-2. Dans le périmètre concerné, à l'occasion de la réévaluation, le laboratoire revendique une ASMR mineure (de niveau IV) dans la stratégie thérapeutique.

Les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude MONARCH-3 (étude qui concerne l'association de VERZENIOS (abémaciclib) avec un inhibiteur de l'aromatase) n'ont pas encore été portés à la connaissance de la Commission et feront donc l'objet d'un avis séparé.

A titre informatif, deux autres inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 disposent d'une AMM en association au fulvestrant :

- **KISQALI, le ribociclib** (AMM du 22/08/2017) dont le libellé des indications AMM est identique à celui de VERZENIOS (abémaciclib) ; dans son avis de réévaluation du 2 décembre 2020 (prenant en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul), la Commission a conclu à un SMR important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé RH+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez les femmes ménopausées.
- **IBRANCE, le palbociclib** (AMM du 09/11/2016) dont le libellé des indications n'est pas strictement superposable : l'indication en association au fulvestrant est limitée aux femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (cf. Tableau 1). Lors de la réévaluation d'IBRANCE en mars 2019, la Commission a maintenu un SMR important en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) mais n'a pas reconnu d'ASMR (ASMR V) par rapport au fulvestrant (au lieu d'une ASMR IV, mineure dans l'avis initial de 2017). Pour rappel, aucun avantage en termes de survie globale n'a été démontré pour IBRANCE (palbociclib) lors de l'analyse finale.

**Tableau 1 : Comparaison des indications et des SMR et ASMR des inhibiteurs des CDK 4/6 en association au fulvestrant dans le cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (selon l'AMM et les avis de la Commission de la Transparence)**

| En association au fulvestrant                               |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les femmes ayant un cancer : |   | En 1 <sup>ère</sup> ligne ou plus :   |   |  |
| - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou                  |   | - en 1 <sup>ère</sup> ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante                     |   |  |
| - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante        |   | ou  |   |  |
|   |   | - en 2 <sup>ème</sup> ligne (chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé) |   |  |
| Ménopausées   |   | Non ménopausées   |   |  |
| <b>IBRANCE<sup>3</sup><br/>palbociclib</b>                  | Pas d'AMM   |   | <b>SMR important<br/>ASMR V</b> par rapport au fulvestrant  | SMR insuffisant (faute de donnée pertinente) |
| <b>KISQALI<sup>4</sup><br/>ribociclib</b>                   | <b>SMR important<br/>ASMR IV</b> par rapport au fulvestrant | SMR insuffisant (en l'absence de donnée)  | <b>SMR important<br/>ASMR IV</b> par rapport au fulvestrant   | SMR insuffisant (en l'absence de donnée)     |
| <b>VERZENIOS<sup>2</sup><br/>abémaciclib</b>                | SMR insuffisant (faute de donnée pertinente)                |   | <b>SMR important<br/>ASMR V dans la stratégie</b><br><i>Objet de cette réévaluation (nouvelles données de SG)</i> | SMR insuffisant (faute de donnée pertinente) |

## 02 INDICATIONS

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*).

## 03 POSOLOGIE

Cf. RCP

## 04 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas par an en 2018, 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>5,6</sup>.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 10 juillet 2019

<sup>5</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>6</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport*. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

Au stade précoce, l'hormonothérapie adjuvante de référence est représentée par le tamoxifène chez les femmes non ménopausées et par les inhibiteurs de l'aromatase : l'ARIMIDEX (anastrozole), le FEMARA (létrazole) et l'AROMASINE (exémestane) chez les femmes ménopausées. Ils sont recommandés en première intention pour une durée habituelle de 5 ans ou en traitement séquentiel avec le tamoxifène.

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>7</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>7,8,9</sup>.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues.

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrazole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé (chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante) sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois (rechute précoce)<sup>8,9</sup>. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé par les recommandations internationales<sup>8,9</sup> ainsi que la Commission de la Transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS). KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose également d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée<sup>8,9</sup>. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, la médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans.

**De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.**

---

<sup>7</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>8</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

<sup>9</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le périmètre concerné par cette présente réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein avancé (localement avancé ou métastatique), RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne après une première ligne d'hormonothérapie.

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans le tableau ci-dessous. Les indications n'étant pas strictement superposables (à l'exception de KISQALI), les comparateurs varient selon les situations cliniques et les antécédents de traitement.

Tableau 2 : liste des comparateurs cliniquement pertinents par classe thérapeutique

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT*<br>identique | Indication   | Date de l'avis       | SMR       | ASMR (Libellé)                          | Prise en charge<br>Oui/Non |
|--|-------------------|--|----------------------|-----------|---|----------------------------|
| <b>Antagonistes des récepteurs aux estrogènes</b>                            |                   |  |                      |           |   |                            |
| <b>NOLVADEX</b><br>(tamoxifène)<br><br><i>AstraZeneca<br/>et génériques</i>  | Non               | Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].   | 19/09/2018<br>(RI**) | Important | Sans objet                              | Oui                        |
| <b>FASLODEX</b><br>(fulvestrant)<br><br><i>AstraZeneca<br/>et génériques</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> . | 13/10/2004           | Important | ASMR IV dans la stratégie thérapeutique | Oui                        |
|  |                   |  | 11/10/2017<br>(RI**) |           | Non applicable                          |                            |

**Inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 en association au fulvestrant**

|  |            |   |                                      |  |  |            |
|--|------------|---|--------------------------------------|--|--|------------|
| <p><b>IBRANCE</b><br/>(palbociclib)<br/><br/><i>Pfizer</i></p>         | <p>Oui</p> | <p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>en association au fulvestrant</u> chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.</li> </ul>  | <p>20/03/2019<br/>(réévaluation)</p> | <p><u>Important</u> chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).</p> | <p>IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) <u>par rapport au fulvestrant seul</u> chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'analyse finale d'une étude de phase III randomisée, double aveugle (PALOMA 3) démontrant la supériorité de l'ajout d'IBRANCE au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression (gain absolu de 5,4 mois, HR=0,422 IC<sub>95%</sub> [0,318 ; 0,560], p&lt;0,0135),</li> <li>- mais l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale (HR=0,814 IC<sub>95%</sub> [0,644 ; 1,029], NS),</li> <li>- l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires,</li> <li>- et le surcroît de toxicité marqué par un risque important de myélosuppression.</li> </ul> | <p>Oui</p> |
| <p><b>KISQALI</b><br/>(ribociclib)<br/><br/><i>Novartis Pharma</i></p> | <p>Oui</p> | <p>Chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou <u>avec le fulvestrant</u> comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.</p> | <p>02/12/2020<br/>(réévaluation)</p> | <p>Important chez les femmes ménopausées et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</p>  | <p>L'ajout de KISQALI au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1ère ou 2ème ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé RH+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez les femmes ménopausées compte tenu :</p>  | <p>Oui</p> |

|  |     |  |                              |           |  |     |
|--|-----|--|------------------------------|-----------|--|-----|
|  |     |  |                              |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (réduction relative du risque de décès de 28% ; HR = 0,724 ; IC95% [0,568 ; 0,924]) après un suivi médian de 39,4 mois, avec un gain absolu non quantifiable (médiane de survie globale de 40 mois dans le groupe fulvestrant seul et non atteinte dans le groupe ribociclib + fulvestrant), dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première ligne et 20% en deuxième ligne),</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un surcroît de toxicité avec notamment une fréquence d'événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> de 81,8% versus 34,4% avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire, hématologique et une cardiotoxicité plus marquée,</li> <li>- l'absence de donnée robuste de qualité de vie</li> </ul> |     |
| <b>Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)</b>                      |     |  |                              |           |  |     |
| <b>AROMASINE</b><br>(exémestane)<br><br><i>Pfizer</i><br>et génériques | Non | Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes | 10/05/2000                   | Important | ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX.<br>ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE.   | Oui |
|  |     |  | 11/10/2017<br>(RI**)         |           | Non applicable   | Oui |
| <b>Inhibiteur mTOR</b>   |     |  |                              |           |  |     |
| <b>AFINITOR</b><br>(évérolimus)  | Non | Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, <u>en association avec</u>                                   | 10/07/2019<br>(réévaluation) | Modéré    | ASMR V par rapport aux comparateurs étudiés (exemestane ou capécitabine) chez les femmes ménopausées ayant un  | Oui |

|                                     |  |   |  |  |   |  |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|--|
| Novartis<br>Pharma<br>et génériques |  | 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. |  |  | cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récurrence ou progression de la maladie, précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique. |  |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|--|

\*classe pharmaco-thérapeutique ; \*\* : RI : renouvellement d'inscription ;

Chez les femmes ménopausées, en l'absence de données, les inhibiteurs des CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib et abémaciclib) en association à un inhibiteur de l'aromatase ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement de première ligne du stade avancé chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne après une première ligne d'hormonothérapie au stade avancé<sup>2,3,10</sup>. Ces associations ne sont donc pas retenues comme comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant dans le périmètre concerné par la présente réévaluation sont ceux cités dans le tableau.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

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) et, dans le cas de l'association au fulvestrant, une indication restreinte à une progression de la maladie après hormonothérapie :

« VERZENIOS is a kinase inhibitor indicated:

- in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine based therapy for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer.
- in combination with fulvestrant for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy.
- as monotherapy for the treatment of adult patients with HRpositive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy and prior chemotherapy in the metastatic setting.”

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays        | PRISE EN CHARGE      |  |
|-------------|----------------------|--|
|             | Oui / Non / En cours | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte  |
| Royaume-Uni | Oui                  | - En association avec le létrozole et l'anastrozole : celle de l'AMM européenne.<br>- En association avec le fulvestrant : uniquement en alternative thérapeutique à exemestane + évérolimus |
| Allemagne   | Oui                  | Celle de l'AMM européenne  |
| Pays-Bas    | Oui                  | Celle de l'AMM européenne  |
| Belgique    | Oui                  | Celle de l'AMM européenne, à l'exception des patients en association au fulvestrant, <u>naïfs de traitements par hormonothérapie</u>   |
| Espagne     | Oui                  | Celle de l'AMM européenne  |
| Italie      | Oui                  | Celle de l'AMM européenne, à l'exception des patients en association au fulvestrant, <u>naïfs de traitements par hormonothérapie</u>   |

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

|                |   |
|----------------|---|
| Date de l'avis | 12 décembre 2018 (demande d'inscription)  |
| Indication     | « 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). » |

## SMR

Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital, 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.

## ASMR

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.

#### Place dans la stratégie thérapeutique

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.

#### 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).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de VERZENIOS (abémaciclib) 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 avait reposé sur une étude de phase III MONARCH-2<sup>11</sup>, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo en association au fulvestrant. Cette étude avait été 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). Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 12 décembre 2018<sup>2</sup> sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de l'analyse finale de la survie globale et l'actualisation des données de tolérance de l'étude MONARCH-2.

<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

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données déjà évaluées dans l'avis du 12 décembre 2018<sup>2</sup>

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 54% 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 étaient prévues au protocole.

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'avait été réalisée par le laboratoire, alors qu'une méta-analyse en réseau était possible.

Au total, l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant s'était 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.

### 8.1.2 Nouvelles données : analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé – population ITT)<sup>12</sup>

Pour rappel, dans le cas où la significativité ne serait pas atteinte pour la survie globale (SG) lors de l'analyse finale de la SSP, le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire de la SG après survenue de 331 décès. Enfin, en cas de non-significativité lors de cette analyse intermédiaire, l'analyse finale de la SG était prévue après la survenue de 441 décès. Afin de maintenir le risque alpha unilatéral 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.

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation correspondent à l'analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole après la survenue de 331 décès (analyse du 20 juin 2019).** Le seuil de significativité pré-spécifié au protocole pour cette analyse intermédiaire de la SG avait été fixé à 0,0208.

<sup>12</sup> Sledge, G.W., et al. (2019), The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology, American Medical Association, Septembre 2019. vol. 6,1 116–124.

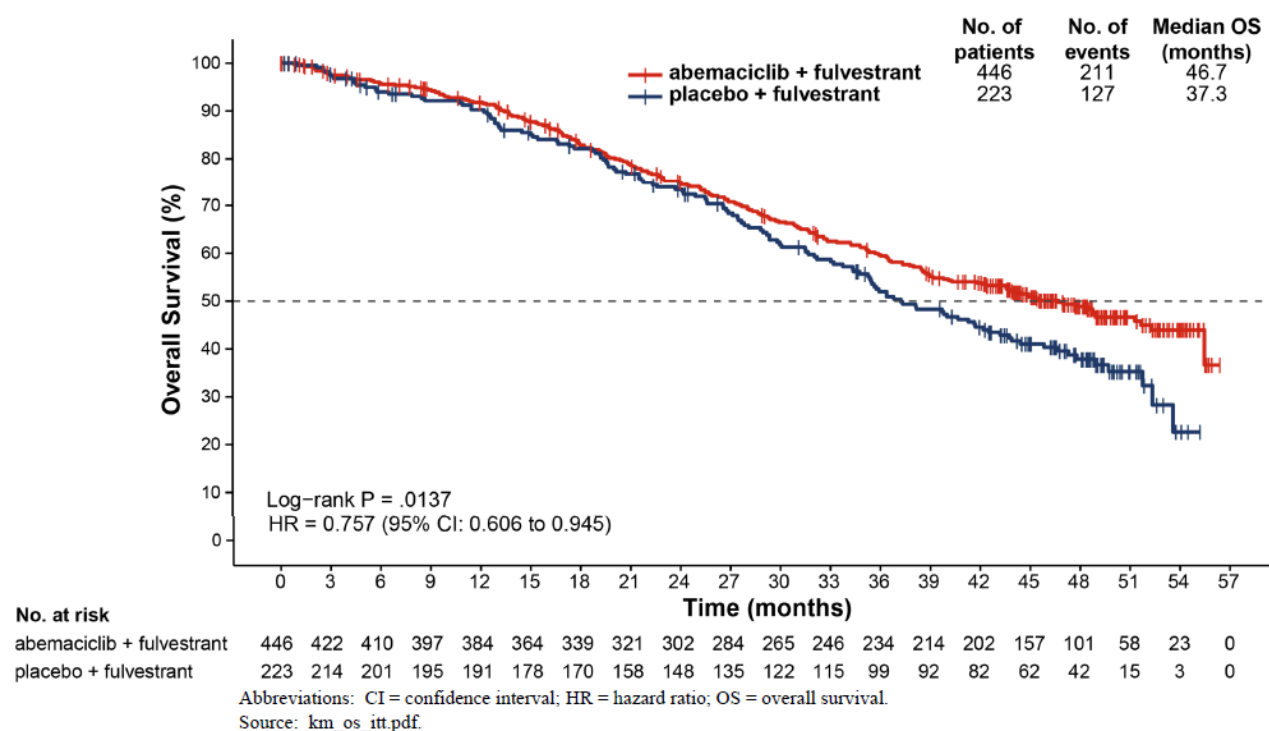
L'analyse a été réalisée au 20 juin 2019, à l'issue d'un suivi médian de 47,7 mois, lorsque 338 événements de survie globale avaient été observés dont 211 (47,3% des patientes) dans le groupe abémaciclib associé au fulvestrant et 127 (57,0% des patientes) dans le groupe placebo associé au fulvestrant.

A cette date, la médiane de survie globale a été de 46,72 mois dans le groupe abemaciclib + fulvestrant versus 37,25 mois pour le groupe fulvestrant seul, soit un gain absolu de 9,47 mois avec l'ajout de l'abémaciclib, correspondant à un HR = 0,757 ; IC95% [0,606-0,945] ; p = 0,0137.

Les résultats de cette analyse sont présentés dans le ci-dessous.

**Tableau 3. Résultats sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONARCH-2 – Population ITT - Analyse intermédiaire du 20 juin 2019 (considérée comme finale)**

|   | Groupe fulvestrant + abémaciclib (N=446)  | Groupe fulvestrant + placebo (N=223) |
|---|---|--------------------------------------|
| <b>Nombre de patientes censurées, n (%)</b> | 235 (52,7)  | 96 (43,0)                            |
| • En vie                                    | 200 (44,8)  | 76 (34,1)                            |
| • Perdues de vue                            | 19 (4,3)  | 10 (4,5)                             |
| • Volonté d'arrêt de la patiente            | 16 (3,6)  | 10 (4,5)                             |
| <b>Nombre de décès, n (%)</b>               | 211 (47,3)  | 127 (57,0)                           |
| <b>SG médiane (IC95%), mois</b>             | <b>46,72</b> (39,19 ; 52,24)  | <b>37,25</b> (34,36 ; 43,20)         |
| <b>HR [IC 95%]<br/>p (test unilatéral)</b>  | <b>0,757</b><br><b>[0,606 ; 0,945]</b><br><b>p=0,0137, statistiquement significatif (&lt; 0,0208)</b> |                                      |



**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONARCH-2 – Population ITT - Analyse intermédiaire du 20 juin 2019 (considérée finale)**

Les résultats des analyses exploratoires en fonction des sous-groupes planifiés sont présentés à titre informatif en annexe.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible pour cette actualisation des résultats de l'étude MONARCH-2.

Pour rappel, la qualité de vie des patientes avait été analysée dans l'étude MONARCH-2 dans des analyses exploratoires à l'aide de quatre questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D et mBPI-sf.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle et compte tenu des réserves qui avaient été 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 n'avait pu être tirée des résultats<sup>2</sup>.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique MONARCH-2

#### 8.3.1.1 Rappel des données déjà évaluées dans l'avis du 12 décembre 2018

Les données de tolérance issues de l'étude MONARCH-2 avaient portées sur un total de 664 patientes : 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 avait 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).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable (EI) avaient 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.

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  avait 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 avait 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).

Au total, 14 patientes du groupe abémaciclib (3,2%) et 10 patientes du groupe placebo (4,5%) étaient 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.

Les EI les plus fréquents (> 20%) avaient 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%).

#### 8.3.1.2 Nouvelles données

Les données actualisées de tolérance à la date du 20/06/2019 de l'étude MONARCH-2 ont porté sur les 664 patientes.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 10,7% dans le groupe abémaciclib/fulvestrant et de 4% dans le groupe fulvestrant seul.

L'incidence des EI graves a été de 27% dans le groupe abémaciclib/fulvestrant et de 14,3% dans le groupe fulvestrant seul.

La fréquence des EI de grades  $\geq 3$  a été de 68,0% dans le groupe abémaciclib/fulvestrant et de 27,8% dans le groupe fulvestrant seul et dont les plus fréquents dans le groupe abémaciclib/fulvestrant ont été la neutropénie (29,7% versus 1,7%), la diarrhée (14,5% versus 0,4%) et la leucopénie (11,1% versus 0%).

Les EI les plus fréquemment rapportés et observés avec une différence d'au moins 20% entre le groupe expérimental et le groupe comparateur ont été : diarrhée (87,1% versus 27,8%), neutropénie (49,7% versus 4,0%), nausées (49,2% versus 25,1%), douleurs abdominales (37,2% versus 16,6%), anémie (34,7% versus 4,5%) et leucopénie (33,1% versus 1,8%).

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation de VERZENIOS (abémaciclib) par la Commission de la Transparence, le Plan de Gestion des Risques n'a pas connu de modification et la version 0.4 du 29/06/2018 reste celle en vigueur :

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants identifiés</b> | - Evénements thrombo-emboliques veineux<br>- Infection grave secondaire à une neutropénie |
| <b>Risques importants potentiels</b> | - Lésion hépatique<br>- Toxicité sur la reproduction et développement                     |
| <b>Informations manquantes</b>       | - Sécurité d'emploi chez les patients avec une insuffisance rénale sévère                 |

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis les trois derniers PSUR couvrant, au total, la période du 28 septembre 2017 au 28 mars 2020. Sur cette période, il a été détecté et confirmé un signal de pharmacovigilance, à savoir : la « Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumonie » (effet indésirable de la classe des inhibiteurs de CDK4/6) qui a conduit à l'ajout de cet effet indésirable dans le RCP du produit.

### 8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, il a été ajouté l'effet indésirable : Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumonie dans les rubriques 4.2. Posologie et mode d'administration, 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables.

## 08.4 Données d'utilisation

Sans objet

## 08.5 Résumé & discussion

Dans son avis du 12 décembre 2018<sup>2</sup>, la Commission a souhaité réévaluer VERZENIOS (abémaciclib) sur la base des résultats de survie globale des études MONARCH-2 (concerne l'association au fulvestrant) et MONARCH-3 (concerne l'association à inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) dès que ceux-ci seraient disponibles.

La présente réévaluation fait suite à la mise à disposition des résultats finaux de survie globale de l'étude de phase III MONARCH-2, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle menée chez 669 patientes et ayant comme objectif principal la comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'abémaciclib par rapport à un placebo, en association au fulvestrant. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude MONARCH-3 n'ont pas encore été portés à la connaissance de la Commission et feront donc l'objet d'un avis séparé.

La présente réévaluation porte donc uniquement sur l'association de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant, dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission dans son avis du 12/12/2018, à savoir : chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, 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.

Les traitements antérieurs reçus par les patientes de l'étude étaient : pour 59% des patientes une hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure (patientes ayant rechuté pendant ou dans l'année suivant la fin de l'hormonothérapie (néo)adjuvante) ; pour 38% d'entre elles une hormonothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (une seule ligne antérieure d'hormonothérapie en situation métastatique était autorisée) ; pour 60% une chimiothérapie (néo)adjuvante. Les patientes avec une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme étaient exclues de l'étude.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Pour rappel, la supériorité de l'association d'abémaciclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul avait été démontrée sur la survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) avec un suivi médian de 19,5 mois : la médiane de SSP a été de 16,4 mois dans le groupe traité par abémaciclib en association au fulvestrant versus 9,3 mois dans le groupe fulvestrant seul, soit un gain absolu de 7,1 mois en médiane par rapport au fulvestrant seul, (HR [IC95%] = 0,553 [0,449 ; 0,681],  $p < 0,0000001$ ).

Dans une nouvelle analyse prévue au protocole, après un suivi médian de 47,7 mois, la supériorité de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant a été démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : la survie globale médiane a été de 46,72 mois dans le groupe abemaciclib + fulvestrant versus 37,25 mois pour le groupe placebo + fulvestrant, soit un gain en médiane de survie globale de + 9,47 mois avec l'ajout de l'abémaciclib : HR=0,757, IC95% [0,606 ; 0,945] ;  $p = 0,0137$ .

Étant donné que la significativité statistique a été atteinte, cette nouvelle analyse a été considérée comme l'analyse finale de la survie globale de l'étude.

A l'occasion de cette réévaluation, aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été transmise par le laboratoire. Pour rappel, la qualité de vie avait été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire, aucune conclusion formelle n'avait donc pu être tirée des résultats.

### ► Tolérance

En comparaison aux données de tolérance évaluées lors de l'analyse principale, les nouvelles données de suivi de tolérance n'ont pas mis en évidence une différence tant sur la nature ou la fréquence des différents événements indésirables déjà mentionnées dans l'avis initial de la CT du 12 décembre 2018. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'abémaciclib a été les diarrhées (87% des patients versus 28% avec le fulvestrant seul), 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. Les nouvelles données ont confirmé une nette augmentation de la fréquence des EI de grade  $\geq 3$  (68% versus 28%) et une toxicité hématologique avec des neutropénies de grade  $\geq 3$  (30% versus 2%) et des leucopénies.

A noter toutefois que depuis la dernière évaluation par la Commission, un nouveau signal de tolérance a conduit à ajouter la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie au RCP (effet classe).

### ► Discussion

Au total, l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant s'est traduit par un allongement de la survie sans progression par rapport au fulvestrant seul (+ 7,1 mois) ainsi que de la survie globale (+ 9,5 mois) au prix d'une toxicité gastro-intestinale et hématologique. Aucun bénéfice en termes de qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

Compte tenu :

- des nouvelles données d'efficacité issues de l'étude de phase III, randomisée en double aveugle MONARCH-2 apportant la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) à une hormonothérapie par fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie seule en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie et,
- des données de tolérance cohérentes avec celles déjà décrites lors de l'examen initial, montrant un surcroît de toxicité notamment des événements indésirables de grades  $\geq 3$  notés avec une fréquence de 68% versus 28% avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité hématologique et gastro-intestinale,

il est attendu un impact supplémentaire de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant sur la morbi-mortalité, sans impact démontré à ce jour sur la qualité de vie.

En conséquence, VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.6 Programme d'études

Une étude de phase III (MonarchE) évaluant l'abémaciclib en ajout de l'hormonothérapie versus hormonothérapie seule dans le cancer du sein RH+/HER2- en thérapie adjuvante chez des patientes à haut risque de récurrence est en cours (résultats de l'analyse finale disponibles; demande d'extension d'indication déposée auprès de l'EMA fin 2020).

## 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>7,8,9</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.

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. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est préconisé dans les recommandations de pratique clinique<sup>8,9</sup>. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est également une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute d'une hormonothérapie adjuvante.

Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1<sup>ère</sup> ligne au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie, le choix thérapeutique dépendra notamment du type de traitement reçu antérieurement, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Après une 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2<sup>ème</sup> ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus. Dans le cas d'une progression sous hormonothérapie administrée en monothérapie au stade avancé, l'association d'une hormonothérapie, notamment par fulvestrant, à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée<sup>8,9</sup>. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

Il convient de souligner que les données disponibles à l'appui des indications AMM de chacun des inhibiteurs des CDK 4/6 ne sont pas identiques (cf. Tableau 1 de l'avis). Par ailleurs, le schéma de prise des inhibiteurs des CDK 4/6 est variable : 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.

**Place de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :**

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul désormais en termes de survie globale, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant, de même que l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant, est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul 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, 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.

Les inhibiteurs des CDK4/6 en association à une hormonothérapie disposent d'une indication à la fois en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne au stade avancé. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes en ayant déjà reçu un dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Le choix de l'inhibiteur des CDK4/6 à utiliser en association au fulvestrant entre VERZENIOS (abémaciclib), KISQALI (ribociclib) et IBRANCE (palbociclib) doit notamment prendre en compte le niveau de preuve de la démonstration en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité. En particulier, concernant VERZENIOS (abémaciclib), ce choix doit prendre en compte la démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul ainsi que son profil de tolérance propre marqué par des événements thromboemboliques veineux et des troubles digestifs fréquents (diarrhées), en sus du risque de neutropénie déjà observé avec les deux autres inhibiteurs des CDK4/6 et nécessitant une surveillance régulière de la NFS (cf. RCP).

Pour rappel, VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant n'a pas de place, faute de données cliniques (avis du 12 décembre 2018) :

- 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 ;
- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- après échec d'un autre inhibiteur des CDK4/6 (KISQALI ou IBRANCE).

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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant reste important 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, 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul désormais en termes de survie globale, l'association de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant, de même que l'association de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant, est une option de traitement à privilégier par rapport au fulvestrant seul 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, 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 (cf. rubrique 09).

#### **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,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sans impact démontré sur la qualité de vie à ce jour,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie, VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS (abémaciclib) reste important en association au fulvestrant 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, 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 Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association au fulvestrant 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, 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 et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale (gain absolu de 9,47 mois avec l'ajout de l'abémaciclib ; HR=0,757, IC95% [0,606 ; 0,945]) après un suivi médian de 48 mois, chez des patientes en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce ou en deuxième ligne métastatique,

et malgré :

- un surcroît de toxicité avec des événements indésirables de grades  $\geq 3$  notés chez 68% des patientes versus 28% avec le fulvestrant seul, une toxicité hématologique et gastro-intestinale (diarrhées rapportées chez 87% des patientes versus 28% avec le fulvestrant seul) ayant conduit à des adaptations posologiques voire des interruptions de traitement, ainsi que des événements thromboemboliques veineux graves observés,
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,

la Commission considère que l'ajout de VERZENIOS (abémaciclib) au fulvestrant apporte, comme KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge 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, 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.

## 010.3 Population cible

En l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée pour VERZENIOS (abémaciclib) dans le périmètre concerné par la présente réévaluation n'est pas modifiée (cf. avis du 12 décembre 2018<sup>2</sup>). La population des femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie avait été estimée à environ 953 à 1 175 patientes par an.

Pour rappel, les données disponibles ne permettaient pas de quantifier 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). 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<sup>2</sup>.

**En conclusion, la population cible de VERZENIOS (abémaciclib) dans le périmètre concerné par la présente réévaluation n'est pas modifiée et peut être estimée à environ 953 à 1 175 patientes par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Les conditionnements de VERZENIOS (abémaciclib) en boîtes de 14 et 56 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication et la posologie. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

|   |  |
|---|--|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>  | Date de validation administrative* : 30 octobre 2020<br>Date d'examen et d'adoption : 3 février 2021   |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>   | Non  |
| <b>Expertise externe</b>  | Oui  |
| <b>Présentations concernées</b>   | <u>VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés</u><br>B/56 (CIP : 34009 301 629 6 5)<br><u>VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés</u><br>B/14 (CIP : 34009 301 577 0 1)<br>B/56 (CIP : 34009 301 629 8 9)<br><u>VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés</u><br>B/14 (CIP : 34009 301 577 3 2)<br>B/56 (CIP : 34009 301 630 0 9) |
| <b>Demandeur</b>  | LILLY FRANCE   |
| <b>Listes concernées</b>  | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)  |
| <b>AMM</b>  | Date initiale (procédure centralisée) : 27 septembre 2018  |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)<br>Médicament à prescription hospitalière (PH)<br>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.  |
| <b>Code ATC</b>   | L01XE50  |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► Résultats des analyses en sous-groupe de la survie globale – analyse du 20 juin 2019 – étude MONARCH-2 – Population ITT

