

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

abémaciclib

**VERZENIOS 50, 100 et 150 mg**

comprimés pelliculés

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

- Cancer du sein
- Secteurs : Ville et Hôpital

### L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans l'indication suivante :

VERZENIOS (abémaciclib) en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humaine 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).

### Quel progrès ?

Sans objet.

### Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

#### Place de VERZENIOS (abémaciclib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration, bien que statistiquement significative de la supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive, qui présente des limites quant à la taille de l'effet qui reste cliniquement faible sur ce critère en termes de gain absolu (95,2 % vs 93,4 % ;  $\Delta$

= 1,8 points) et de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;

- de l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;
- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce ;

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, VERZENIOS (abémaciclib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en association avec une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.


## Synthèse des conclusions

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	<p>« Cancer du sein précoce</p> <p>Verzenios en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.</p> <p>Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH). »</p>
<b>SMR</b>	<b>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</b>
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>ISP</b>	VERZENIOS (abémaciclib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration, bien que statistiquement significative de la supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive, qui présente des limites quant à <ul style="list-style-type: none"> <li>• la taille de l'effet qui reste cliniquement faible sur ce critère en termes de gain absolu (95,2 % vs 93,4 % ; <math>\Delta = 1,8</math> points) ;</li> <li>• l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;</li> </ul> </li> <li>- l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;</li> <li>- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce ;</li> </ul> <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, VERZENIOS (abémaciclib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en association avec une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.</p>
<b>Population cible</b>	Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>9</b>
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>11</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>11</b>
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	23
7.3 Tolérance	24
7.4 Résumé & discussion	28
7.5 Programme d'études	31
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>31</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>32</b>
9.1 Service Médical Rendu	32
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	33
9.3 Population cible	34
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>34</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>35</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – septembre 2022

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de **VERZENIOS (abémaciclib) 50, 100 et 150 mg comprimés pelliculés** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « VERZENIOS en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) ».

VERZENIOS (abémaciclib) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 1<sup>er</sup> avril 2022.

Pour rappel, VERZENIOS (abémaciclib) a déjà été évalué par la Commission de la transparence (CT) en 2018<sup>1</sup> et 2021<sup>2</sup> dans le cancer du sein localement avancé et métastatique. Il avait alors obtenu un service médical (SMR) important uniquement :

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

L'abémaciclib est un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6.

## 2. Indications

### « Cancer du sein précoce

**Verzenios en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.**

**Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).**

### *Cancer du sein avancé ou métastatique*

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 (HER2) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le

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

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

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 la LHRH. »

### 3. Posologie

« Le traitement par Verzenios doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

#### 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.

#### Durée du traitement

##### *Cancer du sein précoce*

Verzenios doit être pris de manière continue pendant deux ans, ou jusqu'à la rechute de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

##### *Cancer du sein avancé ou métastatique*

Verzenios doit être pris de manière continue tant qu'un bénéfice clinique est observé chez la patiente ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

En cas de vomissements ou d'omission d'une dose de Verzenios, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure prévue ; une dose supplémentaire ne doit pas être prise. »

Concernant les adaptations posologiques, les populations particulières, et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

### 4. Besoin médical

Avec une incidence estimée à 61 380 nouveaux cas par an en 2019<sup>3</sup>, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,7 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme<sup>4</sup>.

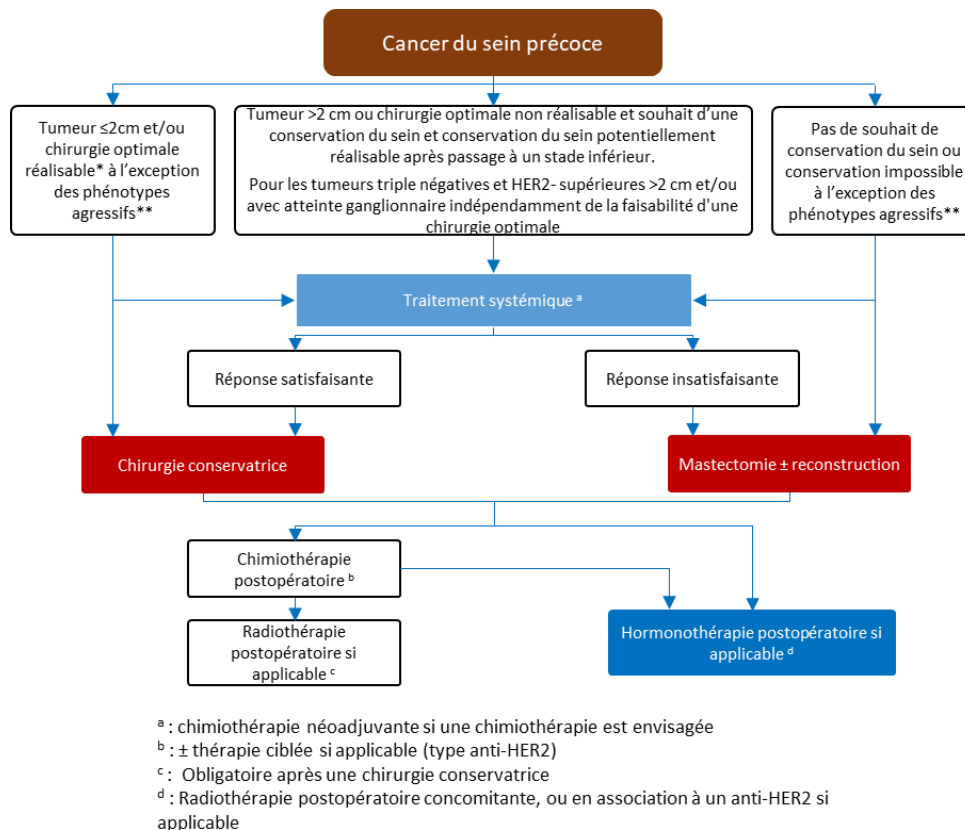
Grâce, entre autres, au dépistage organisé, 90 à 95 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce<sup>5</sup>. Il existe différents sous-types de cancer du sein, le cancer du sein à récepteurs

<sup>3</sup> [Nombre, incidence et caractéristiques des nouvelles exonérations pour l'ALD « Tumeur maligne » par localisation en 2019 | L'Assurance Maladie \(ameli.fr\)](#)

<sup>4</sup> Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France, 2019.

<sup>5</sup> Avis CT sur AFINITOR (évérolimus) du 18 décembre 2013 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13308\\_AFINITOR\\_PIC\\_REEV\\_POP\\_CIBLE\\_Avis3\\_CT13308.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13308_AFINITOR_PIC_REEV_POP_CIBLE_Avis3_CT13308.pdf)

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



**Figure 1 : Recommandations de prise en charge du cancer du sein précoce RH+/HER2- (ESMO 2019)**

La prise en charge du cancer du sein au stade précoce RH+/HER2- varie selon la présence de certains critères clinico-pathologiques et/ou moléculaires (selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire). Selon les recommandations européennes de l'ESMO de 2019<sup>8</sup> et le référentiel français seniorif<sup>9</sup>, elle peut reposer sur la chirurgie (conservatrice ou mastectomie), la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie comme le montre la figure 1 ci-dessus.

Après la chirurgie, les patientes peuvent recevoir ou non une chimiothérapie, et une hormonothérapie adjuvante. La décision reposera sur l'évaluation du risque de rechute dépendant des facteurs pronostiques révélés lors des examens cliniques et anatomopathologiques. La chimiothérapie est préconisée lorsque le risque de rechute est important. En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie si indiquée sera administrée en séquentiel.

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Ainsi, les dernières recommandations de l'ESMO sont les suivantes :

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

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

<sup>8</sup> Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 oct 2019;30(10):1674.

<sup>9</sup> referentiel-seniorif-2021-2022.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-seniorif-2021-2022.pdf>

- **Chez les patientes non ménopausées**, le choix s'oriente vers le tamoxifène (inhibiteur compétitif des récepteurs aux œstrogènes). Chez les patientes à haut risque, la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes peut également être discutée, soit par un analogue de la LH-RH, soit par chirurgie ou irradiation, accompagnée d'un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien ou non stéroïdien (létrozole, anastrozole, exémestane).
- **Chez les femmes ménopausées**, l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase ou du tamoxifène est recommandée. Néanmoins, au vu du profil de tolérance du tamoxifène, le traitement de choix reste un inhibiteur de l'aromatase.
- **Chez les hommes**, un traitement par tamoxifène est préconisé.

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

Plusieurs facteurs pronostics défavorables supposés, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire<sup>10,11</sup> le grade de la tumeur initiale<sup>12</sup> et la taille de la tumeur primaire<sup>13</sup>.

Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients connaissent rechute, soit sous forme de métastase à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale.

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

<sup>10</sup> Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1836-46.

<sup>11</sup> Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 20 mars 2016;34(9):927-35.

<sup>12</sup> Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault M-C, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer.* déc 2018;18(1):171.

<sup>13</sup> Stuart-Harris R., Dahlstrom J.E., Gupta R., Zhang Y., Craft P. et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. *the Breast.* April 2019;44:153-159.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VERZENIOS (abémaciclib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

### 5.1 Médicaments

Au stade adjuvant, après chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie (adjuvante et/ou néoadjuvante), trois catégories de traitements existent :

- Les inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens
- Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens
- Les antiestrogènes

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)</b>						
<b>ARIMIDEX</b> (anastrozole) AstraZeneca <i>Et ses génériques</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ;</li> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans</li> </ul>	07/10/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>FEMARA</b> (létrazole) Novartis Pharma <i>Et ses génériques</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.</li> <li>- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.</li> </ul>	02/12/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

#### Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)

<b>AROMASINE</b> (exémestane) Pfizer <i>Et ses génériques</i>	Non	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initiale d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène	11/10/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>Antiestrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) AstraZeneca <i>Et ses génériques</i>	Non	Traitement du carcinome mammaire : – soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences), – soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.  L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone	19/09/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Chez les patientes en péri/préménopause, les agonistes de la LHRH (gosérelina<sup>14</sup> ou leuproréline<sup>15</sup>) associés aux hormonothérapies sont pris en charge uniquement chez les patientes ayant un cancer du sein avancé. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib).

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie et la radiothérapie ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib).

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

<sup>14</sup> Avis de la CT de ZOLADEX (acétate de gosérelina) du 7 septembre 2016 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14535\\_ZOLADEX\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT8595&14535.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14535_ZOLADEX_PIS_RI_Avis2_CT8595&14535.pdf)

<sup>15</sup> Avis de la CT de ZEULIDE (acétate de leuproréline) du 5 janvier 2022 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19509\\_ZEULIDE\\_PIC\\_INS\\_AvisD%C3%A8f\\_CT19509.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19509_ZEULIDE_PIC_INS_AvisD%C3%A8f_CT19509.pdf)

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité VERZENIOS (abémaciclib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non-superposable car restreint aux patients avec un taux de Ki-67  $\geq$  20% déterminé par un test autorisé par la FDA :

« VERZENIOS is a kinase inhibitor indicated in combination with endocrine therapy (tamoxifen or an aromatase inhibitor) for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive, early breast cancer at high risk of recurrence and a Ki-67 score  $\geq$ 20% as determined by an FDA approved test»

### → 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 Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

## 7. Analyse des données disponibles

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

### 7.1 Efficacité

<b>Référence</b>	<b>Etude MonarchE</b> Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020) <sup>16</sup>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03155997
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité en termes de survie sans maladie invasive (IDFS) de l'association abémaciclib plus hormonothérapie par rapport à une hormonothérapie standard seule, chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire, invasif, réséqué, ayant complété un traitement locorégional, avec ou sans chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvant et étant à haut risque de récurrence.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée 1:1, en ouvert, versus hormonothérapie seule, stratifiée sur : le traitement antérieur (chimiothérapie néoadjuvante /adjuvante /absence de chimiothérapie), le statut ménopausique (pré ou post ménopause) et la région (Amérique du Nord et Europe/ Asie/ Autres régions du monde).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1ère patient inclus) : 12/07/2017 Plusieurs analyses ont été conduites : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse de futilité : 8 juillet 2019</li> <li>- Analyse intermédiaire n°1 d'efficacité : 27 septembre 2019</li> <li>- Analyse intermédiaire n°2 d'efficacité : 16 mars 2020</li> <li>- Analyse principale pré-spécifiée au protocole : 8 juillet 2020</li> <li>- Analyse intermédiaire n°1 de la survie globale : 1er avril 2021 (non pré-spécifiée au protocole, à la requête de la FDA)</li> <li>- Analyse intermédiaire n°2 de la survie globale : 2 ans après l'analyse de l'IDFS</li> <li>- Analyse finale de la survie globale : après 650 événements décès ou 10 ans après la randomisation du dernier patient.</li> </ul> Étude conduite dans 611 centres dans 38 pays
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme ≥ 18 ans pré ou post ménopausée</li> <li>- Cancer du sein précoce HR+/HER2-, invasif, réséqué sans métastases</li> <li>- Patient ayant subi une chirurgie définitive d'une tumeur du sein primitive et ayant été randomisé dans les 16 mois suivant l'opération</li> <li>- Score de performance ECOG ≤1</li> <li>- Période de washout appropriée effectuée pour toute chimiothérapie et/ou radiothérapie adjuvante et pour la récupération des effets secondaires aigus avant la randomisation</li> <li>- Avant la randomisation, les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à 12 semaines d'HT après leur dernier traitement non endocrinien.</li> </ul> <p>Les patients étaient inclus selon la présence de risques anatomopathologiques (cohorte 1) soit selon la présence d'un biomarqueur (cohorte 2). Les critères suivants devaient être remplis :</p>

<sup>16</sup> Johnston SRD, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.

Référence	<p><b>Etude MonarchE</b></p> <p>Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020)<sup>16</sup></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte 1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs OU</li> <li>• De 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire ≥5 cm<sup>17</sup></li> </ul> </li> <li>- Cohorte 2 : 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) et indice Ki-67 ≥20%</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie métastatique, cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, cancer du sein inflammatoire</li> <li>- Antécédents de cancer du sein à l'exception d'un carcinome canalaire ipsilatéral traité in situ par une traitement locorégionale seule datant de 5 ans ou plus</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Traitement hormonal exogène simultané (c'est-à-dire traitement hormonal contraceptif, thérapie hormonale de substitution ou acétate de mégestrol)</li> <li>- Exposition antérieure aux inhibiteurs de la CDK4 et CDK6</li> <li>- Antécédent de prise d'HT pour la prévention du cancer du sein ou de raloxifène</li> <li>- Antécédent de tout type de cancer à l'exception d'un cancer de la peau autre que le mélanome ou d'un carcinome in-situ du col de l'utérus dans le cas d'une rémission complète sans thérapie pendant 5 ans ou plus.</li> <li>- Tout antécédent d'événement thromboembolique veineux</li> <li>- Infections systémiques actives ou présence d'une charge virale détectable.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>Le schéma illustre le processus de sélection et de randomisation des patients pour l'étude MonarchE. Il commence par une population initiale de patients correspondant aux critères d'inclusion : RH+, HER2-, cancer du sein précoce à haut risque de récurrence. Cette population est stratifiée en fonction de facteurs tels que le traitement antérieur, le statut ménopausique et la région. Elle est divisée en deux cohortes : la Cohorte 1 (C1) à haut risque basé sur des caractéristiques pathologiques cliniques (≥4 ganglions axillaires positifs OU 1-3 ganglions axillaires avec au moins un des critères suivants : taille de la tumeur ≥5 cm ou grade histologique 3) et la Cohorte 2 (C2) à haut risque lié au marqueur Ki67 (1-3 ganglions axillaires et un taux de Ki-67 ≥20% (test centralisé)). La population totale en ITT inclut les deux cohortes (N = 5637) et est randomisée à un ratio de 1:1. Les patients sont répartis en deux bras : le Bras A (Abemaciclib<sup>a</sup> (150mg 2 fois par jour) + Hormonothérapie standard<sup>b</sup>) et le Bras B (Hormonothérapie standard<sup>b</sup>).</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe abémaciclib + hormonothérapie standard (abémaciclib + HT) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abémaciclib 150 mg par voie orale deux fois par jour</li> <li>- En association à une hormonothérapie standard adjuvante, au choix de l'investigateur (létrozole, l'anastrozole, l'exémestane ou le tamoxifène)</li> </ul>

<sup>17</sup> Selon les données de l'EPAR, le bénéfice de ce traitement é été démontré uniquement dans la cohorte 1 correspondant ainsi à la population de l'AMM.

Référence	<p><b>Etude MonarchE</b></p> <p>Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020)<sup>16</sup></p> <p>avec ou sans agonistes de la GnRH dans le respect des indications de l'AMM), sur un cycle de 30 jours.</p> <p><b>Groupe hormonothérapie standard seule (HT) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonothérapie standard adjuvante, au choix de l'investigateur, sur un cycle de 30 jours. Les molécules administrées pouvaient être le létrozole, l'anastrozole, l'exémestane ou le tamoxifène avec ou sans agonistes de la GnRH dans le respect des indications de l'AMM.</li> </ul> <p>Le traitement par abémaciclib était administré pendant une période maximale de deux ans ou jusqu'à arrêt du traitement.</p> <p>Dans les deux groupes, le traitement par hormonothérapie a été administré pendant au moins 5 ans et jusqu'à 10 ans selon l'avis du médecin.</p> <p><b>Ajustement de doses :</b></p> <p>→ <b>Abémaciclib :</b></p> <p>Une réduction de dose ou une interruption de traitement était rendue possible par le protocole afin de prendre en charge certains événements indésirables. Cette réduction de dose a été prévue par paliers de 50 mg (voir Partie 7.4 page 40 du protocole de l'étude JPBL en annexe). L'abémaciclib a été arrêté pour les patients qui n'ont pas toléré une posologie de 50 mg 2 fois par jour.</p> <p>→ <b>Hormonothérapie :</b></p> <p>L'ajustement de la dose (pendant la durée de l'étude et pour le suivi à long terme) est déterminé par l'investigateur. Pour le groupe A, dans le cas où l'hormonothérapie est définitivement interrompue pour une raison autre que la rechute de la maladie, un patient peut continuer à recevoir l'abémaciclib pendant la durée de traitement prévue au protocole. Le passage à une autre hormonothérapie est autorisé sur avis médical. Dans le cas où l'abémaciclib doit être arrêté, un patient peut continuer à recevoir une hormonothérapie.</p> <p><b>Traitements concomitants autorisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitements pour la prise en charge des effets indésirables dont diarrhée (ex : lopéramide)</li> <li>- Bisphosphates ou ligands du récepteur RANK</li> <li>- Traitements liés aux antécédents médicaux (lévothyroxine, metformine)</li> <li>- Traitements prophylactiques</li> </ul>
Critère de jugement principal	<p><b>Survie sans maladie invasive (IDFS) évaluée par l'investigateur dans la population ITT</b> et définie par le délai entre la randomisation et la date de première apparition d'un des événements suivants selon les critères STEEP<sup>18</sup>:</p>

<sup>18</sup> Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol. 20 mai 2007;25(15):2127-32

Référence	<p><b>Etude MonarchE</b></p> <p>Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020)<sup>16</sup></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rechute ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire;</li> <li>- rechute régionale de la tumeur invasive mammaire</li> <li>- rechute à distance;</li> <li>- cancer du sein invasif controlatéral ;</li> <li>- deuxième cancer primitif non mammaire</li> <li>- décès toutes causes confondues.</li> </ul>
Critères de jugement secondaires	<p><b>Critères de jugement hiérarchisés :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67 <math>\geq</math> 20%) dans la population ITT</li> <li>2. La survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67 <math>\geq</math> 20%) dans la population de la cohorte 1</li> <li>3. La survie globale (OS), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause dans la population ITT</li> </ol> <p><b>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie sans rechute à distance (DRFS), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première apparition d'une maladie métastatique ou du décès du patient quelle qu'en soit la cause.</li> <li>- Données de tolérance</li> <li>- Patients Reported Outcomes (= PRO) et qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Questionnaire FACT-B 37<sup>19</sup></li> <li>• Des questionnaires spécifiques concernant l'hormonothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La sous échelle de mesure FACT-ES 19<sup>20</sup></li> <li>- Le questionnaire 2 FACIT<sup>21</sup> pour les symptômes cognitifs</li> <li>- Le questionnaire 3 FACIT pour les symptômes urinaires</li> </ul> </li> <li>• L'évaluation de la fatigue sous abémaciclib, hormonothérapie, ou les deux via la sous échelle FACIT-F 13</li> <li>• Echelle de qualité de vie générique : questionnaire EQ-5D-5L<sup>22</sup></li> </ul> </li> <li>- Evaluation de la relation entre les biomarqueurs et le résultat clinique.</li> <li>- Comparaison de la signification pronostique (en termes d'IDFS) du Ki-67 dans des échantillons pré et post traitement adjuvant, telle qu'évaluée par le laboratoire central.</li> </ul>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été initialement déterminée selon les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un minimum de 345 événements permettant de montrer la supériorité en terme d'IDFS de VERZENIOS par rapport à l'hormonothérapie standard seule était nécessaire, calculé selon les paramètres suivants :</li> </ul>

<sup>19</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

<sup>20</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine subscale

<sup>21</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy : pour les symptômes cognitifs, urinaires et la fatigue

<sup>22</sup> EuroQol 5-Dimension 5 Level

Référence	<p><b>Etude MonarchE</b></p> <p>Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020)<sup>16</sup></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un hazard ratio (HR) de 0,73,</li> <li>• Un seuil unilatéral de significativité de 2,5%</li> <li>• Une puissance de 80 %.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Un rythme d’inclusion de 20 patients par mois durant les quatre premiers mois, puis 120 patients par mois pour les trois mois suivants puis 175 patients par mois pour les trois mois suivants et 188 patients par mois jusqu’à la fin de la période d’inclusion.</li> <li>– Un délai entre le premier patient randomisé et l’observation de 345 événements de 4,75 ans (avec l’hypothèse d’un HR de 0,73).</li> <li>– Un taux d’abandon de 10 % dans les cinq ans qui suivent la randomisation</li> <li>– Un taux d’IDFS à 5 ans dans le groupe hormonothérapie seule de 82,5%.</li> </ul> <p>Ces hypothèses ont conduit à estimer la taille de l’échantillon nécessaire à 3 080 patients dans la cohorte 1.</p> <p>Concernant la cohorte 2, il était prévu d’inclure 500 patients considérant qu’approximativement 10 à 20% de la population répondant aux critères d’inclusion, serait exclusivement éligible sur la base du critère Ki-67.</p> <p>Ainsi, il était initialement prévu d’inclure 3 580 patients dans l’étude MonarchE.</p> <p>Cependant un recrutement massif de patients a eu lieu suite à l’annonce de la fin des inclusions par les investigateurs portant le nombre de patients inclus dans la cohorte 1 à 4580 patients dans la cohorte 1 et 2 ayant eu comme impact la réduction de durée de l’étude. Le plan d’analyse statistique a été adapté par un amendement le 29/06/2018.</p>
Méthode d’analyse des résultats	<p><b>Analyse des critères de jugement</b></p> <p>→ <b>Le critère de jugement principal</b></p> <p>L’analyse des probabilités de survie sans maladie invasive (IDFS) était évaluée sur la population en ITT et initialement prévue après la survenue de 390 événements de survie. Un test de log-rank basé sur les critères de stratification utilisés pour la randomisation (le traitement antérieur, le statut ménopausique et la région) a été utilisé pour comparer l’IDFS entre les deux groupes de traitement. Un modèle stratifié à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer le HR entre les deux groupes de traitement ainsi que l’IC et la p-value Wald correspondants.</p> <p>Un maximum de 3 analyses pour l’IDFS en ITT était prévu au protocole, avec un contrôle du risque alpha par la méthode de Lan Demets/O’Brien-Fleming, aux temps suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– à la première analyse intermédiaire (après 195 événements d’IDFS) (p=0.0015)</li> <li>– à la deuxième analyse intermédiaire (après 293 événements d’IDFS) (p=0.0092)</li> </ul>

Référence	<p><b>Etude MonarchE</b></p> <p>Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020)<sup>16</sup></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- à l'analyse finale sur l'IDFS (après 390 événements d'IDFS) (p=0.0220)</li> </ul> <p><b>→ Critères de jugement secondaires</b></p> <p>Une analyse hiérarchisée de l'IDFS dans les populations d'intérêt a été définie : une fois la significativité atteinte sur la population ITT, l'IDFS était testée sur la population avec Ki-67 élevé dans la population ITT (cohorte C1 &amp; C2), puis, une fois la significativité atteinte, dans la population à Ki-67 élevé de la cohorte C1.</p> <p>L'analyse portant sur la survie globale était réalisée uniquement si la significativité était atteinte pour les trois analyses précédentes.</p> <p>Afin de contrôler la gestion de l'inflation du risque <math>\alpha</math> pour les trois principaux critères secondaires, la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming a été utilisée.</p> <p>Considérant le nombre d'événements observés lors de l'analyse intermédiaire n°2 pour le critère principal d'efficacité et lors de l'analyse finale de l'IDFS prévue au protocole, les seuils de significativités ont été mis à jour. Ils sont de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,0264 pour l'analyse du critère principal (IDFS dans la population ITT)</li> <li>- 0,0424 pour l'analyse du 1er critère secondaire d'efficacité (IDFS dans la population ITT avec Ki-67 élevé)</li> <li>- 0,0426 pour l'analyse du 2ème critère secondaire d'efficacité (IDFS dans la population de la cohorte 1 avec Ki-67 élevé).</li> </ul> <p>La méthode Kaplan-Meier (KM) (Kaplan et Meier 1958) a été utilisée pour estimer les courbes IDFS pour chaque groupe de traitement. La différence entre les taux d'IDFS pour chaque groupe sera signalée avec un intervalle de confiance (IC) de 95% estimé par approximation normale, à la fin des années 1 et 2, suivie de la différence annuelle des taux d'IDFS jusqu'à ce qu'environ 200 patients au total soient à risque</p> <p><b>Population d'analyse</b></p> <p>L'analyse du critère principal de jugement et des critères secondaires hiérarchisés portait sur les populations suivantes :</p>

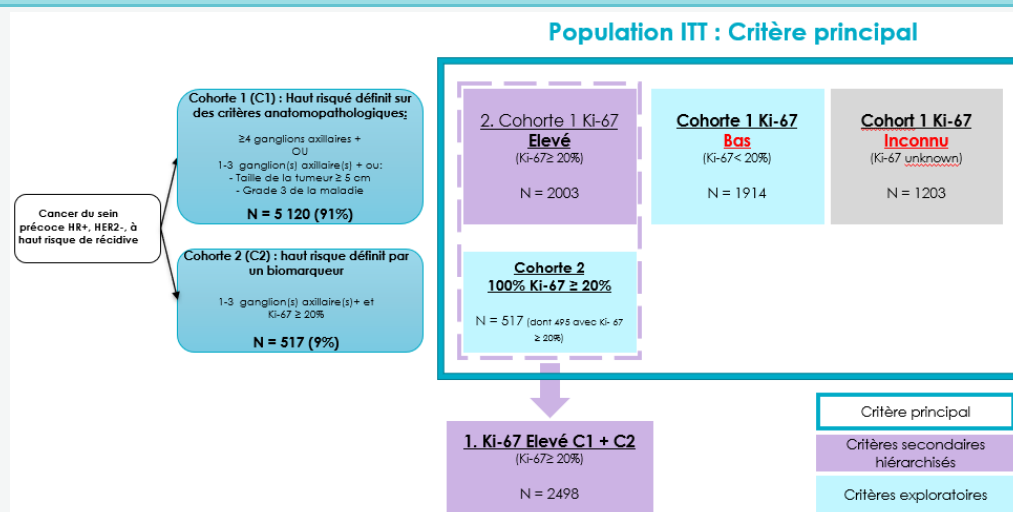


Figure 3 : Etude MonarchE - Populations selon les analyses

Les analyses portant sur la qualité de vie et la tolérance étaient réalisées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

### Principaux amendements au protocole

Le protocole approuvé en mars 2017 a fait l'objet de 4 amendements majeurs ayant eu lieu après le début du recrutement. Les principales modifications entraînées par ces amendements sont décrites ci-dessous :

#### Amendement A (octobre 2017) :

Modification des critères d'exclusion :

- Avant la randomisation, les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à 12 semaines d'hormonothérapie contre 8 semaines initialement.
- L'éligibilité à la cohorte 2 était basée uniquement sur la présence d'un à 3 ganglion(s) axillaire(s) atteint(s) et un taux de Ki67 ≥ 20% (pas de critère de taille de la tumeur ni de grade histologique).

#### Amendement B (octobre 2017) :

Augmentation du nombre de patients : L'amendement B (juin 2018) autorisait une augmentation de 1000 patients présélectionnés (passage de 4200 à 5200 patients) et de 1000 patients randomisés au total (passage de 3580 à 4580 patients) pour refléter le nombre de patients finalement inclus dans l'étude.

#### Amendement C (décembre 2018)

Mise à jour du nombre d'événements d'IDFS (1) :

Consécutivement à l'augmentation du nombre de patients prévu dans l'amendement B, le nombre d'événements nécessaires pour l'analyse de l'IDFS dans la population ITT a été mis à jour : 130 (initialement 115) pour la première

Référence	<b>Etude MonarchE</b> Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (Johnston 2020) <sup>16</sup>
	<p>analyse intermédiaire ; 260 (initialement 230) pour la seconde analyse intermédiaire et 390 (initialement 345) pour l'analyse finale. En conséquence, les valeurs de la p-value et de la puissance de l'étude (85,8% contre 80,0% initialement) ont été modifiées.</p> <p>Modification des populations d'analyses</p> <p>La population d'analyse du critère principal (IDFS) a été modifiée pour inclure également la cohorte 2 selon la demande de la FDA modifiant ainsi la population ITT et de tolérance. Ce changement a entraîné une modification de la population d'analyse des critères de jugements secondaires, à savoir l'inclusion de tous les patients avec un marqueur Ki-67 élevé et la suppression de l'analyse uniquement chez les patients avec un Ki-67 faible de la cohorte C2.</p> <p><b>Amendement D (juin 2019) :</b></p> <p>Mise à jour du nombre d'événements d'IDFS (2) :</p> <p>Une nouvelle mise à jour du nombre d'événements à observer a été réalisée : 130 pour l'analyse de futilité, 195 (initialement 130) pour la première analyse intermédiaire et 293 (initialement 260) pour la seconde analyse intermédiaire. Le nombre d'événements restait inchangé pour l'analyse finale (390). En conséquence, les valeurs de la p-value et de la puissance de l'étude (86,1% contre 85,8% précédemment) ont été modifiées.</p>

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, lors de l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale (analyse la plus récente du 1<sup>er</sup> avril 2021), 5 637 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 2 808 patients dans le groupe abémaciclib + HT (2 555 dans la cohorte 1 et 253 patients dans la cohorte 2) ;
- 2 829 patients dans le groupe HT (2 565 patients dans la cohorte 1 et 264 patients dans la cohorte 2)

Le flow-chart lors de l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale est présenté dans la figure 4 ci-dessous.

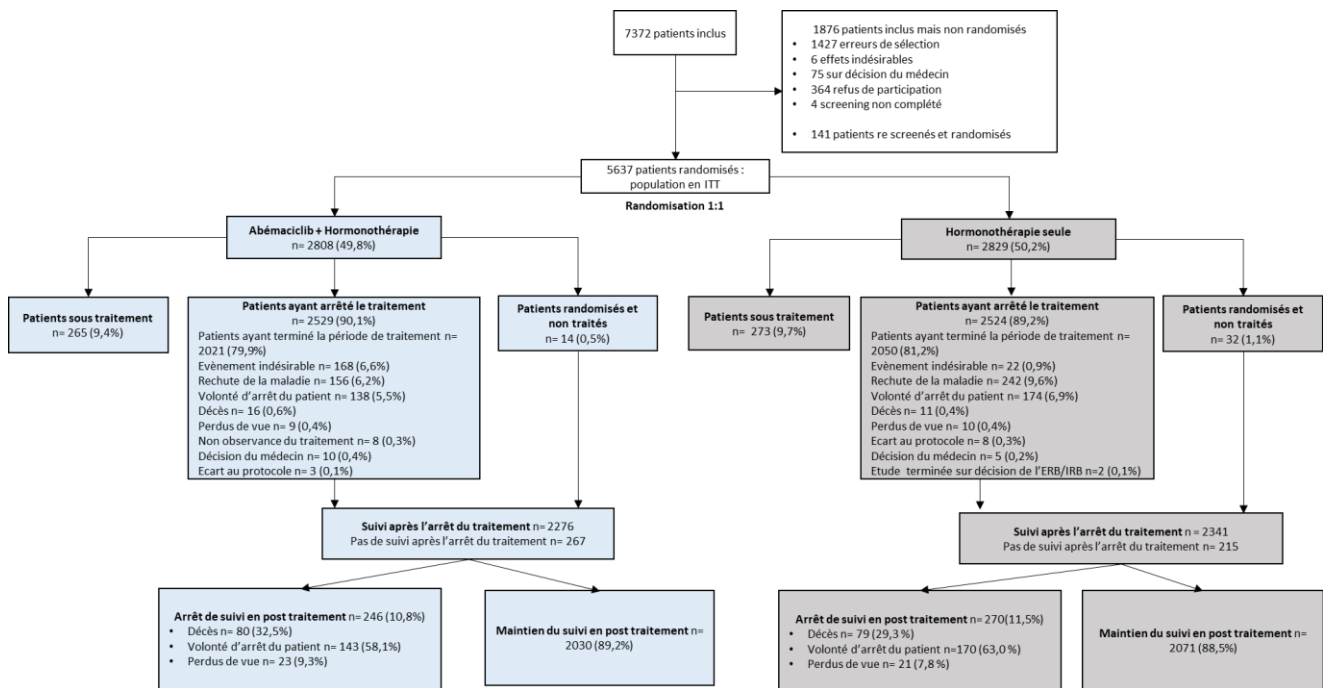


Figure 4 : Etude Monarch - Diagramme de disposition des patients à l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale à la date du 1er avril 2021 (population ITT)

Les durées de suivi médiane des patients ainsi que le pourcentage de patients ayant complété les 2 ans de traitements aux différentes analyses sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Suivi des patients aux différentes analyses - Etude MonarchE

	Analyse intermédiaire n°2	Analyse finale pré spécifiée	Analyse intermédiaire n°1 de la survie globale
Date de cut off	16 mars 2020	08 juillet 2020	01 avril 2021
Patients ayant complétés les 2 ans de traitement (%)	12,5%	25,5%	72,2%
Médiane de suivi (mois, groupe abémaciclib + HT vs HT)	15,4 vs 15,5	19,1 vs 19,2	27,1 vs 27,2

### ➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population en ITT)

Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (99,4 %), avaient un âge médian de 51 ans et étaient ménopausée pour 56,5 % d'entre elles. Les patients étaient à haut risque de récurrence avec près de 60 % des patients ayant 4 ganglions envahis ou plus, près de 20 % d'atteinte ganglionnaire hors région axillaire et 40 % de patients avec un grade 3 de diagnostic histologique. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

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

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

L'hormonothérapie reçue pendant l'étude était en majorité un inhibiteur de l'aromatase (≥ 70 %) incluait, notamment du létrozole (40 %) et 22 % des patients recevaient un analogue de la LHRH.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MonarchE (population ITT et cohorte 1)**

Caractéristiques des patients	Population ITT			Cohorte 1		
	Groupe Abémaciclib + HT (N = 2 808)	Groupe placebo + HT (N = 2 829)	Total (N = 5 637)	Groupe Abémaciclib + HT (N = 2 555)	Groupe placebo + HT (N = 2 565)	Total (N = 5 120)
<b>Sexe, n (%)</b>						
<b>Femme</b>	2 787 (99,3)	2 814 (99,5)	5 601 (99,4)	2 535 (99,2)	2 553 (99,5)	5 088 (99,4)
<b>Age, ans</b>						
<b>Moyenne (ET)</b>	52,2 (11,3)	52,1 (11,2)	52,1 (11,2)	52,2 (11,3)	52,2 (11,2)	52,2 (11,3)
<b>Médiane</b>	51,0	51,0	51,0	51,0	51,0	51,0
<b>Min – Max, années</b>	23 - 89	22 - 86	22 - 89	23 - 89	22 - 86	22 - 89
<b>Poids (kg)</b>						
<b>Médiane (min-max)</b>	68,5 (34,0-178,7)	69,0 (35,3-155,0)	68,9 (34,0 – 178,7)	68,7 (34,0-165,2)	69,0 (35,3-153,2)	68,9 (34,0 – 165,2)
<b>Statut ménopausique, n (%)</b>						
<b>Préménopause</b>	1 225 (43,7)	1 224 (43,3)	2 449 (43,5)	1 115 (43,7)	1 105 (43,1)	2 220 (43,4)
<b>Ménopause</b>	1 578 (56,3)	1 605 (56,7)	3 183 (56,5)	1 436 (56,3)	1 460 (56,9)	2 896 (56,6)
<b>Indice de performance ECOG, (n%)</b>						
<b>0</b>	2 405 (85,7)	2 369 (83,8)	4 774 (84,8)	2 182 (85,4)	2 147 (83,8)	4 329 (84,6)
<b>1</b>	401 (14,3)	455 (16,1)	856 (15,2)	371 (14,5)	413 (16,1)	784 (15,3)
<b>2</b>	0	2 (0,1)	2 (0,0)	0	2 (0,1)	2 (<0,1)
<b>3</b>	1 (0,0)	0	1 (0,0)	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
<b>Nombre de ganglions lymphatiques positifs</b>						
<b>0</b>	7 (0,2)	7 (0,2)	14 (0,2)	6 (0,2)	6 (0,2)	12 (0,2)
<b>1-3</b>	1 119 (39,9)	1 143 (40,4)	2 262 (40,1)	873 (34,2)	888 (34,6)	1 761 (34,4)
<b>4-9</b>	1 105 (39,4)	1 125 (39,8)	2 230 (39,6)	1 104 (43,2)	1 119 (43,6)	2 223 (43,4)
<b>≥10</b>	575 (20,5)	554 (19,6)	1129 (20,0)	571 (22,3)	552 (21,5)	1 123 (21,9)
<b>Implication des ganglions mammaires ipsilatéral supra claviculaire, ipsilatéral sous-claviculaires ou ipsilatéral interne au diagnostic initial</b>						
<b>Oui</b>	499 (17,8)	534 (18,9)	1033 (18,3)	468 (18,3)	499 (19,5)	967 (18,9)
<b>Taille de la tumeur primitive avant tout traitement</b>						
<b>&lt; 20 mm</b>	786 (28,0)	778 (27,5)	1564 (27,7)	695 (27,2)	673 (26,2)	1368 (26,7)
<b>≥ 20 mm - &lt; 50 mm</b>	1 409 (50,2)	1 459 (51,6)	2 868 (50,9)	1 263 (49,4)	1 325 (51,7)	2 588 (50,5)
<b>≥ 50 mm</b>	502 (17,9)	479 (16,9)	981 (17,4)	491 (19,2)	463 (18,1)	954 (18,6)
<b>Grade du diagnostic histopathologique</b>						
<b>Grade 1</b>	209 (7,4)	215 (7,6)	424 (7,5)	186 (7,3)	190 (7,4)	376 (7,3)
<b>Grade 2</b>	1 373 (48,9)	1 395 (49,3)	2 768 (49,1)	1 181 (46,2)	1 193 (46,5)	2 374 (46,4)
<b>Grade 3</b>	1 090 (38,8)	1 066 (37,7)	2 156 (38,2)	1 063 (41,6)	1 050 (40,9)	2 113 (41,3)
<b>Récepteur aux œstrogènes</b>						
<b>Positif</b>	2 782 (99,1)	2 807 (99,2)	5 589 (99,1)	2 537 (99,3)	2 548 (99,3)	5 085 (99,3)

Caractéristiques des patients	Population ITT			Cohorte 1		
	Groupe Abémaciclib + HT (N = 2 808)	Groupe placebo + HT (N = 2 829)	Total (N = 5 637)	Groupe Abémaciclib + HT (N = 2 555)	Groupe placebo + HT (N = 2 565)	Total (N = 5 120)
Récepteur à la progestérone						
<b>Positif</b>	2 421 (86,2)	2 453 (86,7)	4 874 (86,5)	2 208 (86,4)	2 226 (86,8)	4 434 (86,6)
Taux de Ki-67 pour les tumeurs non traitées						
<b>&lt; 20%</b>	953 (33,9)	973 (34,4)	1 926 (34,2)	946 (37,0)	968 (37,7)	1 914 (37,4)
<b>≥ 20%</b>	1 262 (44,9)	1 233 (43,6)	2 495 (44,3)	1 017 (39,8)	986 (38,4)	2 003 (39,1)
<b>Manquants</b>	464 (16,5)	482 (17,0)	946 (16,8)	463 (18,1)	471 (18,4)	934 (18,2)

➔ **Critères de jugement principal : proportion de survie sans maladie invasive (IDFS) sur la population ITT évalué par l'investigateur (analyse intermédiaire n°2 du 16 mars 2020)**

A la date de l'analyse intermédiaire n°2 en date du 16 mars 2020, considérée comme finale pour ce critère, représentant environ **15,4 mois de suivi médian**, 323 événements ont été observés, 4,8 % (n = 136/2 808) des patients du groupe abémaciclib + HT et 6,6 % (n = 187/2 829) des patients du groupe HT avaient eu un événement d'IDFS correspondant à un HR = 0,747 ; IC<sub>95%</sub> [0,598 ; 0,932] et p = 0,00957 (seuil de significativité calculé de 0,0264). Ainsi, la proportion de survie sans maladie invasive était de 95,2 % des patients du groupe abémaciclib + HT et de 93,4 % dans le groupe HT, soit une différence de 1,8 points entre les deux groupes.

Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous avec également à titre informatif, les événements survenus dans les deux bras constituant le critère composite IDFS.

**Tableau 3 : Etude MonarchE - Résultats sur l'IDFS (population ITT) - Analyse intermédiaire n°2 du 16 mars 2020**

	Groupe Abémaciclib + HT (N = 2 808)	Groupe placebo + HT (N = 2 829)
Nombre d'événements, n (%)	136 (4,8)	187 (6,6)
<b>Décès sans maladie invasive</b>	13 (0,5)	6 (0,2)
<b>Maladie invasive</b>	123 (4,4)	181 (6,4)
– Rechute locale	18 (0,6)	30 (1,1)
– Rechute à distance	92 (3,3)	142 (5,0)
– Rechute controlatérale	5 (0,2)	10 (0,4)
– Deuxième tumeur primaire	17 (0,6)	15 (0,5)
Nombre de patients censurés, n (%)	2672 (95,2)	2642 (93,4)
<b>Maladie invasive avant randomisation</b>	2 (0,1)	2 (0,1)
<b>Absence d'évaluation après l'inclusion</b>	23 (0,8)	45 (1,6)
<b>Absence de progression de la maladie documentée</b>	2647 (94,3)	2595 (91,7)
HR (IC95%), p (log-rank) stratifiés*	<b>0,747 (0,598 ; 0,932), p = 0,00957</b>	
Estimation du taux d'IDFS à 12 mois (%), IC95%	96,5 (95,7 ; 97,1)	95,7 (94,9 ; 96,4)
	Différence : 0,7 (-0,3 ; 1,8)	
Estimation du taux d'IDFS à 24 mois (%), IC95%	92,2 (90,4 ; 93,7)	88,7 (86,5 ; 90,5)
	Différence : 3,5 (0,9 ; 6,1)	

A titre exploratoire, lors de l'analyse la plus récente du 1<sup>er</sup> avril 2021, représentant environ 27,1 mois de suivi médian et 72,2 % de patients ayant complété les 2 ans de traitement, 8,3 % patients du groupe abémaciclib + HT et 11,8 % des patients du groupe HT ont eu un événement d'IDFS.

A titre exploratoire, une analyse de sous-groupe post-hoc portant sur la population de l'AMM (cohorte 1) a été effectuée, des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale ont été observés.

### → Critères de jugement secondaires hiérarchisés

#### 1. Analyse de l'IDFS chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67 ≥ 20%) dans la population ITT (8 juillet 2020)

A l'analyse finale de l'IDFS initialement prévue au protocole (data cut off : 8 juillet 2020), 6,5 % (n = 82) des patients du groupe abémaciclib + HT et 9,3 % (n = 115) des patients du groupe HT ont eu un événement d'IDFS correspondant à un HR = 0,691 ; IC95% [0,519 ; 0,920] ; p = 0,01108 (seuil de significativité calculé de 0,0424). Ainsi, la proportion de survie sans maladie invasive était de 93,5 % des patients du groupe abémaciclib + HT et de 90,7 % dans le groupe HT, soit une différence de 2,8 points entre les deux groupes.

#### 2. Analyse de l'IDFS chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67 ≥ 20%) dans la population de la cohorte C1 (8 juillet 2020)

A l'analyse finale de l'IDFS initialement prévue au protocole (data cut off : 8 juillet 2020), 7,0 % (n = 71) des patients du groupe abémaciclib + HT et 10,8 % (n = 106) des patients du groupe HT ont eu un événement d'IDFS correspondant à un HR = 0,643 ; IC95% [0,475 ; 0,872] ; p = 0,00422 (seuil de significativité calculé de 0,0426) Ainsi, la proportion de survie sans maladie invasive était de 93,0 % des patients du groupe abémaciclib + HT et de 89,2 % dans le groupe HT, soit une différence de 3,8 points entre les deux groupes.

#### 3. Survie globale (SG) dans la population ITT (1er avril 2021)

Lors de la première analyse intermédiaire de la survie globale réalisée le 1er avril 2021 à la demande de la FDA, 186 décès ont été rapportés (96 dans le groupe abémaciclib + HT et 90 dans le groupe HT). Les médianes n'étaient atteintes dans aucun des groupes et aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les deux groupes de traitements avec un HR = 1,091 ; IC95% [0,818 ; 1,455] ; p = NS lors de cette analyse intermédiaire.

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

### → Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont pas détaillés.

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MonarchE dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires de qualité de vie (FACT-B, FACT-ES, 2 FACIT, 3 FACIT, FACIT-F 13 et EQ-5D-5L). Au regard du caractère ouvert de l'étude et en l'absence de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque alpha associée, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance présentées ci-dessous ont été décrites sur la population de tolérance de l'étude MonarchE, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant eu au moins une dose de traitement, à la date de l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale du 1<sup>er</sup> avril 2021 (données les plus matures disponibles dans cette étude).

#### → Exposition, réduction de dose, interruption et arrêt de traitement

La durée médiane de traitement était homogène entre les deux groupes :

- 102,7 semaines (23,7 mois) dans le groupe abémaciclib + HT
- 103 semaines (23,8 mois) sous HT

Dans le groupe abémaciclib, 43,6 % des patients ont eu au moins une réduction de dose, en raison de d'effets indésirables pour la grande majorité d'entre eux (conformément aux adaptations posologiques de l'AMM) et 68,4 % des patients ont au moins une interruption de traitement.

Concernant les arrêts de traitement définitifs, 181 patients du groupe abémaciclib + HT (6,5 %) ont arrêté définitivement l'ensemble des traitements à l'étude (abémaciclib + hormonothérapie) pour événement indésirable contre 30 patients (1,1 %) du groupe hormonothérapie. Les raisons principales étaient les diarrhées et la fatigue.

#### → Traitements concomitants pour la gestion des EI

Au total, 88,2 % des patients du groupe abémaciclib + HT et 68,8 % des patients du groupe HT ont reçu des traitements pour la gestion des effets indésirables.

Dans le groupe abémaciclib + HT, il s'agissait majoritairement du lopéramide (57,7 %) et du paracétamol (21,2 %).

#### → Résumé des événements indésirables

Au total, 2 745 patients (98,4 %) dans le groupe abémaciclib + HT vs 2 486 patients (88,8 %) dans le groupe HT ont eu au moins un EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés tous grades confondus (chez au moins 20 % des patients), sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous. Une différence d'au moins 20 % a été rapportée entre les groupes abémaciclib + HT et le groupe HT dans les EI suivants : diarrhées (83,5 % vs 8,6 %), neutropénie (45,8 % vs 5,6 %), fatigue (40,6 % vs 17,8 %), leucopénies (37,6 % vs 6,6 %), douleurs abdominales (35,5 % vs 9,8 %), nausées (29,5 % vs 9,0 %), anémies (24,4 % vs 3,7 %).

Les EI ≥ Grade 3 ont été plus fréquents dans le groupe abémaciclib + HT (49,7 %) par rapport au groupe HT (16,3 %) avec principalement des neutropénies (19,6 %), des leucopénies (19,6 %) et des diarrhées (7,8 %).

Tableau 4 : Etude MonarchE- résumé des EI présentés chez au moins 20 % EI des patients du groupe expérimental ou contrôle (population de tolérance - 1er avril 2021)

Nombre de patients	Groupe abémaciclib + HT N = 2 791		Groupe HT N = 2 800	
	Tous grades	≥ Grade 3	Tous grades	≥ Grade 3
<b>Patients avec ≥ 1 EI</b>	<b>2 745 (98,4)</b>	<b>1388 (49,7)</b>	<b>2 486 (88,8)</b>	<b>456 (16,3)</b>

Diarrhées	2331 (83,5)	219 (7,8)	242 (8,6)	6 (0,2)
Neutropénie	1278 (45,8)	546 (19,6)	157 (5,6)	23 (0,8)
Fatigue	1133 (40,6)	80 (2,9)	499 (17,8)	4 (0,1)
Leucopénie	1049 (37,6)	317 (11,4)	186 (6,6)	11 (0,4)
Douleur abdominale	992 (35,5)	39 (1,4)	275 (9,8)	9 (0,3)
Nausées	824 (29,5)	14 (0,5)	252 (9,0)	2 (0,1)
Arthralgies	742 (26,6)	9 (0,3)	1060 (37,9)	29 (1,0)
Anémie	681 (24,4)	57 (2,0)	104 (3,7)	10 (0,4)
Bouffées de chaleur	427 (15,3)	4 (0,1)	643 (23,0)	10 (0,4)

Dans le groupe abémaciclib + HT, 424 patients (15,2 %) ont eu au moins un événement indésirable grave durant l'étude contre 247 patients (8,8 %) dans le groupe HT.

Les événements indésirables graves les plus fréquents correspondaient à :

- des infections et infestations : pneumonie (28 vs 17 patients), des cellulites infectieuses (14 vs 10 patients) et des infections du tractus urinaire (14 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le groupe HT respectivement.
- des troubles thrombo-emboliques : embolie pulmonaire (18 vs 4 patients) et thrombose veineuse profonde (16 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le groupe HT respectivement.
- Des troubles gastro-intestinaux : diarrhée (15 vs 0 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le groupe HT respectivement.

### → Décès

Au total, 184 décès ont été rapportés durant l'étude : 95 (3,4 %) sont survenus dans le groupe expérimental abémaciclib + HT, et 89 (3,2 %) dans le groupe HT avec :

- 71 vs 75 patients (2,5 % vs 2,7 %) respectivement de décès considéré comme lié à la maladie
- 24 vs 14 patients (0,9 % vs 0,5 %) respectivement de décès liés à un EI

Ainsi, il y a eu numériquement moins de décès lié à la maladie dans le groupe abémaciclib + HT versus HT, mais il y a eu plus de décès liés à un EI.

La cause la plus fréquente de décès dans le groupe abémaciclib + HT était d'origine cardiovasculaire, avec 5 patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Aucun des décès n'a été considéré comme en lien avec le traitement à l'étude par les investigateurs.

La deuxième cause la plus fréquente était liée aux infections et infestations avec 4 décès dans le groupe abémaciclib + HT en lien avec une infection ou une suspicion d'infection au COVID-19 et 5 dans le groupe HT.

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

Le résumé des risques du PGR de VERZENIOS (abémaciclib) (version 1.3 adoptée le 1<sup>er</sup> février 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
-------------------------------	---------

Risques importants potentiels	- Toxicité sur la reproduction et développement
Informations manquantes	- Sécurité d'emploi chez les patients avec une insuffisance rénale sévère

Depuis la dernière version du PGR de VERZENIOS (abémaciclib) évaluée par la Commission de Transparence :

- Les événements thromboemboliques veineux ont été supprimés de la liste des risques importants identifiés
- L'infection grave secondaire à une neutropénie et les lésions hépatiques ont été supprimées de la liste des risques importants potentiels.

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

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour VERZENIOS (abémaciclib) issues du PSUR n°5 couvrant la période 29/09/2020 au 28/09/2021.

Au total :

- au 31 août 2021, le nombre cumulé de patientes ayant été exposées à l'abémaciclib dans le monde depuis l'AMM était estimé à 74 500 patients correspondant à 38 600 patients-années.
- le document de référence de sécurité (CDS) a été modifié afin d'y inclure :
  - les effets indésirables suivants : les céphalées, la dyspepsie et les troubles des ongles.
  - L'ajout des résultats non-cliniques d'hyperplasie des cellules interstitielles (Leydig) et d'adénomes bénins dans les testicules de rats
  - Les recommandations d'adaptations posologiques pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux
  - L'ajout de l'augmentation de l'ASAT aux critères de modifications posologique préexistants
- Les signaux suivants ont été identifiés : deuxième malignité primaire, cataractes, réactions cutanées graves à un médicament et rappel de radiation. Cependant les données n'ont pas supporté la relation causale pour ces signaux, ils ont donc été clos.

### 7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : diarrhée, infections, neutropénie, leucopénie, anémie, fatigue, nausées, vomissements, alopecie et baisse d'appétit.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, ceux de grade  $\geq 3$  étaient inférieurs à 5 % à l'exception de la neutropénie, de la leucopénie, et de la diarrhée.

*Liste tabulée des effets indésirables*

Dans le tableau ci-après, les effets indésirables sont répertoriés selon la classification MedDRA par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont les suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 8. Effets indésirables rapportés dans les études de phase III de l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie (N = 3 559)

Classes de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections <sup>b</sup>		
	Neutropénie		
	Leucopénie		Neutropénie fébrile <sup>e</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		
	Thrombocytopénie		
	Lymphopénie <sup>h</sup>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse d'appétit		
	Céphalée <sup>f</sup>		
Affections du système nerveux	Dysgueusie <sup>g</sup>		
	Sensation vertigineuse <sup>g</sup>		
Affections oculaires		Augmentation de la sécrétion lacrymale	
Affections vasculaires		Thromboembolies veineuses <sup>c</sup>	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie d	
	Diarrhée		
	Vomissements		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Dyspepsie <sup>f</sup>	
	Stomatites <sup>f</sup>		
	Alopécie <sup>g</sup>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit <sup>g</sup>	Troubles des ongles <sup>f</sup>	
	Rash <sup>g</sup>	Sécheresse cutanée <sup>e</sup>	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire <sup>e</sup>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie <sup>e</sup>		
	Fatigue		
	Élévation de l'alanine aminotransférase <sup>g</sup>		
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase <sup>g</sup>		

a Abémaciclib en association avec l'anastrozole, le létrozole, l'exémestane, le tamoxifène ou le fulvestrant.

b Les infections comprennent tous les termes préférentiels (PT) rapportés faisant partie de la Classe de Systèmes d'Organes « Infections et infestations ».

c Les événements thromboemboliques veineux comprennent la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire, la thrombose des sinus veineux cérébraux, la thrombose veineuse sous-clavière, axillaire, la TVP de la veine cave inférieure et thrombose veineuse pelvienne.

d La pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie pour le cancer du sein précoce (CSP) inclut tous les termes préférentiels rapportés faisant partie des requêtes standardisées MedDRA (Standardised MedDRA Query SMQ pneumopathie interstitielle diffuse). Pour le cancer du sein métastatique (CSm), les termes préférentiels incluent pneumopathie interstitielle diffuse, pneumonie, pneumopathie organisée, fibrose pulmonaire et bronchiolite oblitérante.

e Considérés comme des EI uniquement en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3).

f Considérés comme des EI uniquement en situation de CSP (MonarchE).

g EI fréquents en situation de CSP (MonarchE), EI très fréquents en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3).

h EI fréquents en situation de CSm (MONARCH 2 et MONARCH 3), EI très fréquents en situation de CSP (MonarchE). »

Concernant la description d'effets indésirables sélectionnés, se référer à la rubrique 4.8 du RCP.

En plus des modifications spécifiques à l'extension d'indication dans le cancer du sein précoce RH+/HER2-, la rubrique 4.8 du RCP avec l'ajout de la leucopénie et de l'alopécie dans les effets indésirables les plus fréquents a été mise à jour en 2022.

## 7.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **VERZENIOS (abémaciclib), 50, 100 et 150 mg comprimés pelliculés**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 1er avril 2022 : « VERZENIOS en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) ».

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

L'étude a inclus deux cohortes :

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

A noter que dans l'AMM, seulement les patients de la cohorte 1 ont été considérés comme patients à haut risque de rechutes.

Les patients étaient randomisés en 1 :1 pour recevoir soit l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie standard (groupe abémaciclib + HT) pendant 2 ans maximum, soit une hormonothérapie standard seule (groupe HT) au choix du médecin.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients étaient similaires entre les deux groupes : il s'agissait majoritairement de femmes (99,4 %), avec un âge médian de 51 ans et étaient ménopausée pour 56,5 % d'entre elles. L'hormonothérapie standard utilisée en majorité (70 %) pendant l'étude était un inhibiteur de l'aromatase et 22 % des patients recevaient en plus un analogue de la LHRH. La proportion

de patients ayant un Ki-67  $\geq 20$  % était de 44,3 % dans la population ITT et de 39,1 % dans la cohorte C1.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

A la date de l'analyse intermédiaire n°2 en date du 16 mars 2020, considérée comme l'analyse principale pour le critère de jugement principal : la proportion de survie sans récurrence (calculée par le nombre d'événements IDFS et évaluée par l'investigateur) dans la population ITT était statistiquement supérieure pour les patients du groupe abémaciclib + HT (95,2 %) par rapport au groupe HT (93,4 %), avec une différence de 1,8 points entre les deux groupes et un HR = 0,747 ; IC<sub>95%</sub> [0,598 ; 0,932]

L'analyse des critères secondaires hiérarchisés :

- a montré lors de l'analyse principale pré-spécifiée au protocole du 8 juillet 2020 sur la proportion probabilité de survie sans récurrence (IDFS) :
  - une différence chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq 20\%$ ) dans la population ITT : 93,5 % vs 90,7 % ;  $\Delta = 2,8$  points (HR = 0,691 ; IC<sub>95%</sub> [0,519 ; 0,920])
  - une différence chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé (Ki-67  $\geq 20\%$ ) dans la population de la cohorte C1 : 93,0 % vs 89,2 % ;  $\Delta = 3,8$  points (HR = 0,643 ; IC<sub>95%</sub> [0,475 ; 0,872])
- n'a pas montré de différence sur la survie globale dans la population ITT lors de la première analyse intermédiaire de la survie globale réalisée le 1er avril 2021, cependant, les médianes n'étaient atteintes dans aucun des deux groupes (HR = 1,091 ; IC<sub>95%</sub> [0,818 ; 1,455]). L'analyse finale sur ce critère est prévue après 650 événements décès ou 10 ans après la randomisation du dernier patient.

Au regard du caractère ouvert de l'étude et en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats de qualité de vie sont considérés comme exploratoire, aucune conclusion robuste ne peut être établie sur la base de ces résultats.

### → Tolérance

A la date de l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale du 1<sup>er</sup> avril 2021 (données les plus matures disponibles dans cette étude), un total de 2 808 patients a été exposé à l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard pour une durée médiane de traitement de 102,7 semaines, soit 23,7 mois.

Le pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement était plus important dans le groupe abémaciclib + HT (6,5 %) par rapport au groupe HT seul (1,1 %).

Pendant l'étude, 88,2 % des patients du groupe abémaciclib + HT, et 68,8 % des patients du groupe HT ont reçu des traitements concomitants pour la gestion des effets indésirables, principalement des antidiarrhéiques.

Au total, 2 745 patients (98,4 %) dans le groupe abémaciclib + HT vs 2 486 patients (88,8 %) dans le groupe HT ont eu au moins un EI.

Les événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  ont été plus fréquents dans le groupe abémaciclib + HT (49,7 %) par rapport au groupe HT seul (16,3 %) avec principalement des neutropénies (19,6 %), des leucopénies (19,6 %) et des diarrhées (7,8 %).

Dans le groupe abémaciclib + HT, 424 patients (15,2 %) ont eu au moins un événement indésirable grave durant l'étude contre 247 patients (8,8 %) dans le groupe HT.

Les événements indésirables graves les plus fréquents correspondaient à :

- des infections et infestations : pneumonie (28 vs 17 patients), des cellulites infectieuses (14 vs 10 patients) et des infections du tractus urinaire (14 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement.
- des troubles thrombo-emboliques : embolie pulmonaire (18 vs 4 patients) et thrombose veineuse profonde (16 vs 4 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement.
- Des troubles gastro-intestinaux : diarrhée (15 vs 0 patients) dans le groupe abémaciclib + HT et dans le HT seul respectivement.

Au total, parmi les 184 décès rapportés durant l'étude : 95 (3,4 %) sont survenus dans le groupe abémaciclib + HT, et 89 (3,2 %) dans le groupe HT seule.

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

## → Discussion

Au total compte tenu :

- De la démonstration, bien que statistiquement significative de la supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS), qui présente des limites quant à :
  - la taille de l'effet qui reste cliniquement faible sur ce critère en termes de gain absolu (95,2 % vs 93,4 % ;  $\Delta = 1,8$  points) ;
  - l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;
- Du design de l'étude, de par :
  - son caractère ouvert et la surveillance laissée au choix des investigateurs et des pratiques locales, entraînant un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double-aveugle était faisable ;
  - la durée de suivi insuffisante (environ 2 ans) au regard de :
    - l'évolution naturelle de la pathologie à ce stade, car les récurrences dans le cancer du sein RH+/HER2- précoce chez les patientes à haut risque peuvent survenir dans les dix années après la prise en charge ;
    - la durée de traitement recommandée de 2 ans de l'abémaciclib, ne permettant pas d'apprécier l'évolution de l'efficacité après l'arrêt du traitement ;
- de l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;
- de l'étude en raison de l'inclusion de 10 % de patients (cohorte 2) n'étant pas considéré à haut risque selon l'AMM ;
- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce ;

L'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Les données fournies ne permettent pas d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin pour VERZENIOS (abémaciclib).

En conséquence, VERZENIOS (abémaciclib) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

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

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- avancé ou métastatique après une progression sous inhibiteur de CDK4/6 et une hormonothérapie.</b>		
PostMonarch	Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à comparer l'efficacité de l'association abemaciclib plus fulvestrant versus l'association placebo plus fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein HR+, HER2-, avancé ou métastatique après une progression sous inhibiteur de CDK4 et 6 et une hormonothérapie	2026
<b>Traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en association à l'acétate d'abiratéron et la prednisone</b>		
CYCLONE 2	Etude de phase II/III, randomisée, internationale, en double-aveugle contrôlée versus placebo, évaluant l'abemaciclib en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.	2026
<b>Traitement des hommes atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque.</b>		
CYCLONE 3	Etude de phase III, randomisée, internationale, en double-aveugle contrôlée versus placebo, évaluant l'abemaciclib en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque.	2027

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Après la chirurgie, les patientes peuvent recevoir ou non une chimiothérapie, et une hormonothérapie adjuvante. La décision reposera sur l'évaluation du risque de rechute dépendant des facteurs pronostiques révélés lors des examens cliniques et anatomopathologiques. La chimiothérapie est préconisée lorsque le risque de rechute est important. En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie si indiquée sera administrée en séquentiel.

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Ainsi, les dernières recommandations de l'ESMO sont les suivantes :

- **Chez les patientes non ménopausées**, le choix s'oriente vers le tamoxifène (inhibiteur compétitif des récepteurs aux œstrogènes). Chez les patientes à haut risque, la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes peut également être discutée, soit par un analogue de la

LH-RH, soit par chirurgie ou irradiation, accompagnée d'un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien ou non stéroïdien (létrozole, anastrozole, exémestane).

- **Chez les femmes ménopausées**, l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase ou du tamoxifène est recommandée. Néanmoins, au vu du profil de tolérance du tamoxifène, le traitement de choix reste un inhibiteur de l'aromatase.
- **Chez les hommes**, un traitement par tamoxifène est préconisé.

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

### Place de VERZENIOS (abémaciclib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration, bien que statistiquement significative de la supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive qui présente des limites quant à :
  - la taille de l'effet qui reste cliniquement faible sur ce critère en termes de gain absolu (95,2 % vs 93,4 % ;  $\Delta = 1,8$  points) ;
  - l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;
- de l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;
- du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé. Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce ;

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, VERZENIOS (abémaciclib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en association avec une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du sein précoce RH+/HER2- est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité VERZENIOS (abémaciclib) est un médicament à visée curative.
- ➔ Compte-tenu de :
  - la démonstration d'une faible taille d'effet (95,2 % vs 93,4 % ;  $\Delta = 1,8$  points) de l'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie standard par rapport à ce même traitement seul, bien que statistiquement significative sur la survie sans maladie invasive ;
  - l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;
  - l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;
  - du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, similaire à celui connu dans le cancer du sein avancé.

Cependant, l'acceptabilité des effets indésirables est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce.

- Par ailleurs, les données fournies ne permettent pas d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin pour VERZENIOS (abémaciclib).

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

- Il existe des alternatives thérapeutiques (voir rubrique 5 du présent avis)
- VERZENIOS (abémaciclib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en association avec une hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce avec RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital ;
- la prévalence élevée du cancer du sein précoce RH+/HER2 ;
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements d'hormonothérapie, mais pour lequel il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ;
- l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu de :
  - l'absence de démonstration à ce jour d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie au regard de la démonstration, bien que statistiquement significative de la supériorité de l'abémaciclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive, qui présente des limites quant à la taille de l'effet qui reste cliniquement faible sur ce critère en termes de gain absolu (95,2 % vs 93,4 % ;  $\Delta = 1,8$  points) et de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances ;
  - l'absence de données sur la survie globale compte-tenu de la durée de l'étude ;
  - l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soin ;

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERZENIOS (abémaciclib) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.**

## Taux de remboursement proposé :

Sans objet

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

### 9.3 Population cible

Sans objet

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Demandes de données

La commission souhaiterait être destinataire des résultats de suivi à 5 ans de l'étude MonarchE de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) dans le cadre de l'AMM (Date prévisionnelle : 2025).

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 22 avril 2022 Date d'examen : 6 juillet 2022 Date d'adoption : 20 juillet 2022 Date d'audition du laboratoire : 14 septembre 2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association Patients en Réseau – PeR)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés</b> – B/56 comprimés (CIP : 34009 301 629 6 5) <b>VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés</b> – B/56 comprimés (CIP : 34009 301 629 8 9) <b>VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés</b> – B/56 comprimés (CIP : 34009 301 630 0 9)
<b>Demandeur</b>	Lilly France
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (AMM centralisée) : 27/09/2018 (cancer du sein localement avancé ou métastatique) Extension d'indication : 01/04/2022 (cancer du sein précoce) PGR européen avec étude PAES (étude d'efficacité post-autorisation)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01EF03

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