

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

abémaciclib

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

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande de la CT et du
laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans le traitement 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 :

- 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 ;
- en association à un IANS (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.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées**

VERZENIOS (abémaciclib) en association avec le fulvestrant, est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne après une première ligne d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

→ En association à un IANS chez les femmes ménopausées

VERZENIOS (abémaciclib) en association à un inhibiteur d'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, en cas de diagnostic d'emblée au stade métastatique ou en cas de rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans progression de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association au fulvestrant, en première ligne métastatique chez les femmes ménopausées en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie ; - en association à un IANS (létrozole ou anastrozole), en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ménopausées ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes ménopausées en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p style="text-align: center;">→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées</p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport au fulvestrant dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) après un suivi médian de 48 mois (médiane de SG de 47 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37 mois dans le groupe fulvestrant + placebo, HR = 0,757 ; IC_{95%} = [0,606-0,945] ; p = 0,0137) ; - des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 80 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG de 46 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37 mois dans le groupe fulvestrant + placebo) ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et des troubles digestifs (diarrhées) ; - un surcroît de toxicité avec l'ajout de l'abémaciclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 (68,9 % versus 27,4 %) ; - l'absence de données robustes de qualité de vie, <p>la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus fulvestrant seul dans le traitement 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, 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 style="text-align: center;">→ En association à un IANS chez les femmes ménopausées</p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport au létrozole et à l'anastrozole dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association au létrozole ou à l'anastrozole par rapport au létrozole ou anastrozole seul sur la survie sans progression, après un suivi médian de 27 mois (HR = 0,540 ; IC_{95%} = [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002) ; <p>et malgré :</p>


- l'absence de démonstration d'une supériorité en termes de survie globale de l'abémaciclib en association au létrozole ou à l'anastrozole par rapport au létrozole ou anastrozole seul après un suivi médian de 97 mois (HR = 0,804, IC_{95%} = [0,637 ; 1,015], p = 0,0664, non significatif) ;
- un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et des troubles digestifs (diarrhées) ;
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de l'abémaciclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 (69,4 % versus 28,6 %) ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie,

la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) en association au létrozole ou à l'anastrozole apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus létrozole ou anastrozole seul dans le traitement 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, 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.

Population cible	La population cible de VERZENIOS est estimée entre 7040 et 8214 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.3 Qualité de vie	17
3.4 Profil de tolérance	17
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Résumé et discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Autres recommandations de la Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT et du laboratoire
Précisions	<p>Il s'agit d'une réévaluation dans un périmètre restreint de l'indication à la demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du laboratoire : réévaluation de l'ASMR concernant le périmètre de l'indication en association au fulvestrant, – de la Commission dans le périmètre de l'indication en association à un inhibiteur de l'aromatase. <p>Cette demande concerne aussi l'actualisation des populations cibles de VERZENIOS pour alignement avec la spécialité IBRANCE (palbociclib)¹.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> – Indication de l'AMM : « 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 fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LHRH. ».</p> – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement le périmètre de l'indication « 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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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, • 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 d'emblée au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>abémaciclib (L01EF03)</p> <p>VERZENIOS 50 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 301 629 6 5) <p>VERZENIOS 100 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 301 629 8 9) <p>VERZENIOS 150 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 301 630 0 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 18 octobre 2023 relatif à IBRANCE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20186_IBRANCE_PIC_REEV_AvisDef_CT20186.pdf [consulté le 29/01/2025]

	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Lilly France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (AMM centralisée) : 27/09/2018 (cancer du sein localement avancé ou métastatique)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – extension d’indication (cancer du sein précoce) : 01/04/2022 – renouvellement d’AMM (suppression de la surveillance renforcée) : 23/06/2023 <p>PGR avec étude d’efficacité post-autorisation</p> <p>Plan d’investigation pédiatrique associé à l’AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l’indication évaluée	<p>« 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.</p> <p>VERZENIOS (abémaciclib) 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 ».</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s’agit d’un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6. Il existe deux autres inhibiteurs de CDK 4/6 dans les indications évaluées (palbociclib et ribociclib).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, ce traitement est pris en charge dans la population de l’AMM en Allemagne, au Pays-Bas, en Belgique, en Italie et en Espagne. Au Royaume-Uni, ce traitement est pris en charge dans la population de l’AMM pour l’association aux inhibiteurs de l’aromatase. Concernant l’association avec le fulvestrant : uniquement en alternative thérapeutique à exémestane + évérolimus. – Aux Etats-Unis : VERZENIOS (abémaciclib) est pris en charge dans une indication superposable à celle de l’AMM européenne en association avec les inhibiteurs de l’aromatase mais restreinte en association avec le fulvestrant aux patients ayant progressé après une hormonothérapie : <ul style="list-style-type: none"> « <i>VERZENIOS is a kinase inhibitor indicated:</i> • <i>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.</i> • <i>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. »</i>

Autres indications de l'AMM	VERZENIOS (abémaciclib) est également indiqué dans le cancer du sein précoce (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué VERZENIOS (abémaciclib) dans l'indication AMM concernée par la demande de réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dans l'avis d'inscription du 12 décembre 2018², la Commission a octroyé : <ul style="list-style-type: none"> • un SMR important et une ASMR V 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 - en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrazole ou anastrozole) en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante. – Dans l'avis de réévaluation du 3 février 2021³, la Commission a octroyé : <ul style="list-style-type: none"> • un SMR important et une ASMR IV en association au fulvestrant 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.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 12 mars 2025. • Date d'adoption : 26 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Il existe différents sous-types de cancer du sein se distinguant en gravité et en prise en charge ; le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein^{4,5}.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VERZENIOS (abémaciclib) en date du 12 décembre 2018 : [Haute Autorité de Santé - VERZENIOS \(abémaciclib\)](#)

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VERZENIOS (abémaciclib) en date du 3 février 2021 : [Haute Autorité de Santé - VERZENIOS \(abémaciclib\)](#)

⁴ Howlader N, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014;

⁵ Vaz-Luis I, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 1 janv 2019;

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

Plusieurs facteurs pronostiques défavorables supposés, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire, le grade histologique de la tumeur initiale et la taille de la tumeur primaire^{6,7,8,9}. 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. La médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. En plus de la létalité de cette pathologie, il existe de nombreux impacts psychologiques et physiques ayant des impacts sur la vie quotidienne, vie sociale, vie professionnelle et vie affective et sexuelle.

Epidémiologie

Avec une incidence estimée à 61 214 nouveaux cas par an en 2023¹⁰, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (33 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018¹¹, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

2.2 Prise en charge actuelle

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

Selon les recommandations récentes de l'ESMO¹² (European Society for Medical Oncology) et du NCCN¹³ (National Comprehensive Cancer Network) de 2021 ainsi qu'au regard des précédents avis de la CT, la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique dépend principalement des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute, du statut ménopausique et de l'engagement ou non du pronostic vital.

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

En première ligne, chez les femmes ménopausées

Pour les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à

⁶ Pan H, Gray R, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 9 nov 2017;

⁷ leoni M, 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;

⁸ Lafourcade A, et al. 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 ;

⁹ Stuart-Harris R., 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 ;

¹⁰ Panorama des cancers en France. Edition 2023. Institut National du Cancer (INCa)

¹¹ Defosse, 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 Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

¹² Gennari, et al. « ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer ». Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 32, no 12 (décembre 2021)

¹³ Gradishar, et al. « Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ». Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 22, no 5 (juillet 2024)

court terme, **le traitement standard en première ligne repose sur l'hormonothérapie en association aux inhibiteurs des CDK 4/6 (ribociclib ou palbociclib ou abémaciclib)**^{12,13}. En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Même si le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient et des problématiques de tolérance, le niveau de preuve est différent entre ces médicaments de cette classe.

L'association fulvestrant à un inhibiteur de CDK 4/6 est à privilégier en 1^{ère} ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (en cours de traitement ou moins de 12 mois après l'arrêt d'un inhibiteur de l'aromatase)^{12,13}. A noter que seul VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 1^{ère} ligne de rechute précoce.

L'association des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) aux inhibiteurs des CDK 4/6 peut être utilisée si aucun traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase n'a été administré dans les 12 mois précédents (progression tardive survenant plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). A noter que ribociclib est le seul des inhibiteurs de CDK 4/6 ayant démontré à ce jour un impact sur la survie globale en association au létrozole.

L'hormonothérapie seule peut être utilisée en première ligne chez certains patients avec comorbidités ou ayant un score de performance ne permettant pas l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6¹².

En cas de progression de la maladie sous hormonothérapie (2^{ème} ligne) chez les femmes ménopausées^{12, 13}

Le fulvestrant en association à un inhibiteur de CDK 4/6 est recommandé si aucun inhibiteur de CDK 4/6 n'a été utilisé en 1^{ère} ligne. A noter que seul VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 2^{ème} ligne après hormonothérapie.

Le fulvestrant, le tamoxifène ou l'exémestane seuls ou en association à l'évérolimus sont considérés comme des options^{12, 13}, chez les patients ayant progressé après l'utilisation d'un inhibiteur de CDK 4/6¹³.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Aujourd'hui les comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib) dans le périmètre de l'évaluation (i.e. en association au létrozole et en association au fulvestrant chez les patientes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme) sont les deux autres inhibiteurs des CDK 4/6, le ribociclib et palbociclib comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Ces deux traitements sont pris en charge et ont fait l'objet d'un développement concomitant avec l'abémaciclib.

Il est à noter que seul VERZENIOS (abémaciclib) est recommandé en association à l'anastrozole 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 c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué d'emblée au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

L'hormonothérapie seule peut être utilisée en première ligne chez certains patients avec comorbidités ou ayant un score de performance ne permettant pas l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6. Elle concerne donc une situation très limitée et par conséquent elle n'est pas considérée comme CCP.

Le fulvestrant, le tamoxifène ou l'exémestane seuls ou en association à l'évérolimus sont considérés comme des options en deuxième ligne^{12, 13} chez les patients ayant progressé après l'utilisation d'un inhibiteur de CDK 4/6¹². Ces traitements ont un faible de preuve et concernent des situations limitées. Ils ne sont donc pas considérés comme CCP.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

	Patientes ménopausées atteint d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme	
	En association au létrozole	En association au fulvestrant
KISQALI (ribociclib) Novartis Pharma AMM le 17/12/2018	Réévaluation du 4 janvier 2023 : – SMR important – ASMR III par rapport au létrozole en 1 ^{ère} ligne ou après traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à 12 mois	Réévaluation du 2 décembre 2020 : – SMR important – ASMR IV par rapport au fulvestrant seul en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne d'hormonothérapie
	Réévaluation en cours	Réévaluation en cours
IBRANCE (palbociclib) Pfizer AMM le 09/11/2016	Réévaluation du 18 octobre 2023 : – SMR important – ASMR V par rapport au létrozole en 1 ^{ère} ligne chez les patientes n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents	Réévaluation du 18 octobre 2023 : – SMR important – ASMR V par rapport au fulvestrant seul en 1 ^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2 ^{ème} ligne et plus chez les patientes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives, bien tolérées qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de VERZENIOS (abémaciclib) dans le périmètre de la réévaluation avait principalement reposé sur 2 études cliniques :

- **MONARCH-2** : étude de supériorité de phase III, randomisée (2 : 1), en double-aveugle, ayant comparé abémaciclib au placebo, tous deux **en association au fulvestrant, chez les patientes** ménopausées ou pré/périménopausées en rechute ou progression après une hormonothérapie (adjuvante ou en situation métastatique) ;
- **MONARCH-3** : étude de supériorité de phase III, randomisée (2 : 1), en double-aveugle, ayant comparé abémaciclib au placebo, tous deux **en association à un traitement par IANS (létrozole ou anastrozole), chez les patientes** ménopausées et n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé (en 1^{ère} ligne métastatique) et n'ayant pas reçu d'hormonothérapie

dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédent l'inclusion (rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante).

Les principaux résultats de l'étude MONARCH-2 déjà examinés dans les avis précédents, sont rappelés ci-après (avis du 12 décembre 2018 et avis du 3 février 2021). Précédemment, la commission a évalué les résultats finaux de la survie globale (SG) dans cette étude.

Les principaux résultats de l'étude MONARCH-3 déjà examinés dans l'avis précédent, sont rappelés ci-après (avis du 12 décembre 2018).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation correspondent à une analyse de suivi exploratoire de la SG dans l'étude MONARCH-2, à l'analyse finale de la SG de l'étude MONARCH-3 et l'actualisation des données de tolérance.

Une synthèse des études disponibles avec VERZENIOS (abémaciclib) figure dans le tableau ci-dessous. En gras sont mentionnées les nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation et analysées dans le présent avis.

Tableau 2 : Résumé des données disponibles pour abémaciclib dans le périmètre de l'indication évaluée

	En association au fulvestrant	En association au létrozole et à l'anastrozole
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Etude MONARCH-2 : phase III en double aveugle <ul style="list-style-type: none"> • Abémaciclib/fulvestrant vs fulvestrant seul • 669 patientes ménopausées ou pré/périménopausée <p>Analyse du 14/02/2017 sur la survie sans progression (SSP), du 20/06/2019 sur l'analyse finale de la SG et 18/03/2022 sur le suivi de la SG</p>	<ul style="list-style-type: none"> - MONARCH-3 : phase III en double aveugle <ul style="list-style-type: none"> • Abémaciclib/ létrozole ou anastrozole vs létrozole ou anastrozole seul • 493 patientes ménopausées <p>Analyse du 03/11/2017 sur la SSP et du 29/09/2023 sur l'analyse finale de la SG</p>
Tolérance	<p>Données cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MONARCH-2 du 14/02/2017, du 20/06/2019 et du 18/03/2022 - MONARCH-3 du 03/11/2017 et du 29/09/2023 <p>PGR : version 0.4 du 29/06/2018 et version 1.3 du 01/02/2022</p> <p>PSUR : du 28/09/2017 au 28/03/2020 et PSUR-07 du 29/09/2022 au 28/09/2023</p> <p>Données issues du RCP</p>	

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 12 décembre 2018² et du 3 février 2021³)

Pour rappel l'étude **MONARCH-2** est une étude de phase III, multicentrique, randomisée (2 :1), en double aveugle, ayant comparé la supériorité de l'abémaciclib au placebo, **tous deux en association au fulvestrant chez des femmes ménopausées ou pré/périménopausées** ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en rechute ou progression après une hormonothérapie (adjuvante ou en situation métastatique). Chez les femmes en pré/périménopause (18 %), un traitement par un analogue de la LH-RH était associé.

La dose d'abémaciclib était de 200 mg par voie orale deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours, puis par amendement au protocole en date du 12/01/2015, la dose d'abémaciclib a été diminuée

à 150 mg deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours (instauration du traitement à la dose de 150 mg chez les nouvelles patientes incluses).

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression** (SSP) évaluée par l'investigateur, et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou du décès de la patiente (toutes causes confondues).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la **survie globale** (SG) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès de la patiente (toutes causes confondues).

Un maximum 4 analyses intermédiaires de la SG et une analyse finale étaient prévues au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce (alpha) selon la méthode de Lan DeMets/O'Brien-Fleming, prévues lors de :

- première analyse intermédiaire sur la SSP (après 265 événements de SSP),
- analyse finale sur la SSP (après 378 événements de SSP) (**analyse du 14/02/2017, avis du 12 décembre 2018²⁾**),
- analyse de tolérance à J90 (analyse du 5 mai 2017),
- après 331 décès (**analyse du 20 juin 2019, avis du 3 février 2021³⁾**), **considérée comme l'analyse finale**,
- après 441 décès, constituant l'analyse finale pour le critère de la SG.

Résultats

Au total, 669 patientes ont été incluses (446 dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et 223 dans le groupe placebo + fulvestrant).

Pour rappel, les patientes étaient âgées en médiane de 60 ans, majoritairement ménopausées (82 %) et en bon état général (59,8 % avec un score ECOG de 0). La quasi-totalité des patientes (96,9 %) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique).

Concernant l'hormonothérapie reçue antérieurement :

- 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.

Les femmes non ménopausées représentaient 17,0 % de la population de l'étude : 16,1% dans le groupe traité par abémaciclib et 18,8 % dans le groupe contrôle. Cette population a été exclue de la place dans la stratégie thérapeutique et n'est pas concernée par le périmètre de réévaluation.

A la date du 14/02/2017 (**suivi médian de 19,5 mois**), **la supériorité de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant a été démontrée sur la médiane de la SSP déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal)** : la médiane de SSP a été de 16,4 mois versus 9,3 mois, soit une différence absolue statistiquement significative (HR = 0,553, IC_{95%} = [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, une analyse intermédiaire de la SG (critère secondaire hiérarchisé) a été effectuée (après l'analyse finale de la SSP). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de SG.

A la date du 20/06/2019 (**suivi médian de 47,7 mois**), une analyse intermédiaire de la SG prévue au protocole après la survenue de 331 décès a été réalisée.

A cette date, **la supériorité de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant a été démontrée sur la médiane de la SG** : la médiane de SG a été de 46,72 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant versus 37,25 mois pour le groupe fulvestrant seul, soit une différence absolue statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,757 ; IC_{95%} = [0,606-0,945] ; p = 0,0137, inférieur au seuil prédéfini de 0,0208).

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.

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation correspondent à une analyse de suivi exploratoire de la SG (critère secondaire hiérarchisé) dans l'étude MONARCH-2 réalisée environ 33 mois après l'analyse finale de la SG (analyse du 18/03/2022).

→ Effectifs à la date d'analyse (18/03/2022)

A la date de cette analyse, 48/446 (10,8 %) du groupe abémaciclib + fulvestrant et 5/223 (2,2 %) du groupe placebo + fulvestrant recevaient toujours un traitement de l'étude.

La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (64,1 % des patientes du groupe abémaciclib + fulvestrant et 84,8 % des patientes du groupe placebo + fulvestrant).

→ Résultats de suivi sur la survie globale (SG) dans la population ITT (critères de jugement secondaire hiérarchisé) – exploratoires

A la date du 18/03/2022, après **un suivi médian de 79,7 mois**, un total de 440 décès a été recensé, dont 283 (63,5 %) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et 157 (70,4 %) dans le groupe fulvestrant + placebo.

La médiane de survie globale a été de 45,80 mois (IC_{95%} = [38,96 ; 52,64]) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37,25 mois (IC_{95%} = [34,36 ; 43,20]) dans le groupe fulvestrant + placebo¹⁴.

Les taux de survie estimés à 5 ans ont été de 41,2 % (IC_{95%} = [36,4 ; 46,0]) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 29,2 % (IC_{95%} = [22,9 ; 35,7]) dans le groupe fulvestrant + placebo. A 6 ans, les taux de survie ont été respectivement de 34,7 % (IC_{95%} = [30,0 ; 39,4]) et 23,7 % (IC_{95%} = [17,9 ; 29,9]).

¹⁴ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence sur les médianes est de 8,55 mois entre les deux groupes ; HR = 0.784 ; IC_{95%} = [0.644 ; 0.955].

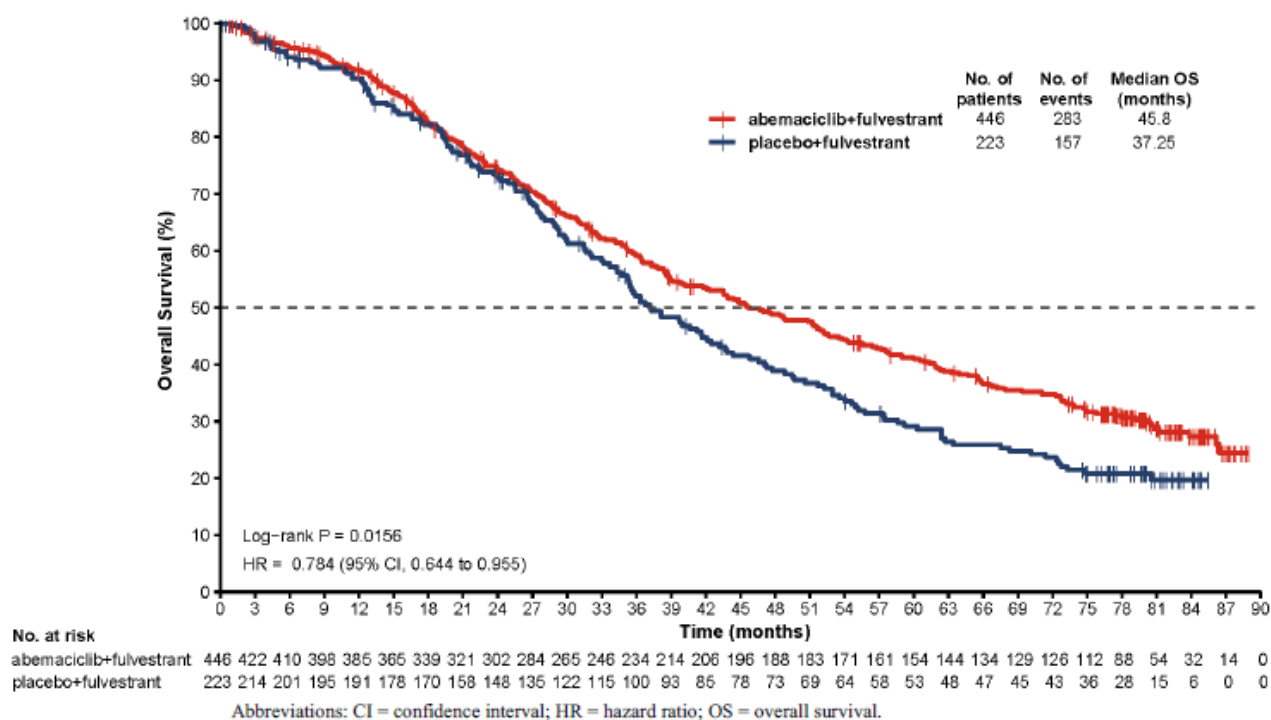


Figure 1 : Résultats de la survie globale dans l'étude MONARCH-2 - analyse du 18/03/2022 – population en ITT

→ Traitements ultérieurs

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'arrêt du traitement de l'étude a été de 68,6 % dans le groupe abémaciclib et de 81,6 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de CDK 4/6 a été de 7,8 % dans le groupe abémaciclib et 20,2 % dans le groupe placebo.

3.2.2 En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) chez les femmes ménopausées

3.2.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 12 décembre 2018²)

Pour rappel l'étude **MONARCH-3** est une étude de phase III, multicentrique, randomisée (2 :1), en double aveugle, ayant comparé la supériorité de l'abémaciclib au placebo, **tous deux en association à un IANS (létrozole ou anastrozole) chez des femmes ménopausées** ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- non prétraitées par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé (en 1^{ère} ligne métastatique), n'ayant pas reçu d'hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédent l'inclusion (rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante).

La dose d'abémaciclib était de 150 mg par voie orale deux fois par jour, en continu sur un cycle de 28 jours.

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression (SSP)** évaluée par l'investigateur, et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie ou du décès de la patiente (toutes causes confondues).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la **survie globale** (SG) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès de la patiente (toutes causes confondues).

Un maximum de 6 analyses intermédiaires de la SG et une analyse finale étaient prévus au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque de première espèce alpha selon la méthode de Lan DeMets/O'Brien-Fleming, prévues lors de :

- première analyse intermédiaire sur la SSP (après 189 événements de SSP),
- après 90 jours afin de réaliser une mise à jour sur la tolérance (analyse du 11 août 2017),
- analyse finale sur la SSP (après 240 événements de SSP) (**analysée dans l'avis du 12 décembre 2018²**),
- en août 2018,
- après l'observation de 189 décès,
- après l'observation de 252 décès,
- après l'observation d'au moins 315 décès, constituant l'analyse finale pour le critère de SG.

La méthodologie, les résultats de l'analyse finale de la SSP et de l'analyse intermédiaire de la SG sont présentés dans l'avis du 12 décembre 2018².

Résultats

Au total, 493 patientes ont été incluses (328 dans le groupe abémaciclib et 165 dans le groupe placebo). Les patientes étaient âgées en médiane de 63 ans, ménopausées et en bon état général (60 % avec un score ECOG de 0). La quasi-totalité des patientes (96,7 %) avait un cancer du sein de stade IV (métastatique).

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

A la date du 31/01/2017 (analyse intermédiaire de la SSP), après un suivi médian d'environ 17 mois : La supériorité de l'abémaciclib par rapport au placebo a été démontrée (HR = 0,543 (IC95% [0,409 ; 0,723] ; p = 0,000021 inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,00025). La médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe abémaciclib et était de 14,73 mois dans le groupe placebo.

A la date du 03/11/2017 (analyse finale de la SSP), après un **suivi médian de 26,7 mois**, la supériorité de l'ajout de l'abémaciclib a un IANS a été démontrée sur la SSP déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal) : la médiane de la SSP a été de 28,18 mois (IC_{95%} = [23,51 ; non atteinte]) dans le groupe abémaciclib versus 14,76 mois (IC_{95%} = [11,24 ; 19,20]) dans le groupe placebo (HR = 0,540 (IC95% [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002 inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025).

A cette date, une analyse intermédiaire prévue au protocole de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été réalisée (après l'analyse finale de la SSP). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de SG.

3.2.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

→ Effectifs à la date d'analyse (29/09/2023)

A la date de cette analyse, 23/328 (7 %) du groupe abémaciclib + IANS et 5/165 (3 %) du groupe placebo + IANS recevaient toujours un traitement de l'étude.

La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (55,8 % des patientes du groupe abémaciclib + fulvestrant et 84,2 % des patientes du groupe placebo + fulvestrant).

Aucun switch n'était autorisé.

→ Résultats de suivi sur la survie globale (SG) dans la population ITT (critères de jugement secondaire hiérarchisé)

A la date de l'analyse (29/09/2023), avec un suivi médian 97 mois, 314 événements ont été observés dans la population ITT, dont 198 (60,4%) dans le groupe abémaciclib + IANS et 116 (70,3%) dans le groupe placebo + IANS. La médiane de survie globale était de 66,81 mois (IC_{95%} = [59,21 ; 74,83]) dans le groupe abémaciclib + IANS et de 53,72 mois (IC_{95%} = [44,75 ; 59,34]) dans le groupe IANS + placebo (HR = 0,804, IC_{95%} = [0,637 ; 1,015] et p = 0,0664, **NS**). Ce résultat est statistiquement non significatif car supérieur au seuil prédéfini fixé à 0,034.

Les taux de survie estimés à 5 ans ont été de 54,5 % (IC_{95%} = [48,6 ; 60,0]) dans le groupe abémaciclib + IANS et de 42,1 % (IC_{95%} = [34,2 ; 49,8]) dans le groupe fulvestrant + placebo. A 6 ans, les taux de survie ont été respectivement de 45,7 % (IC_{95%} = [40,0 ; 51,3]) et 35,2 % (IC_{95%} = [27,6 ; 42,9]).

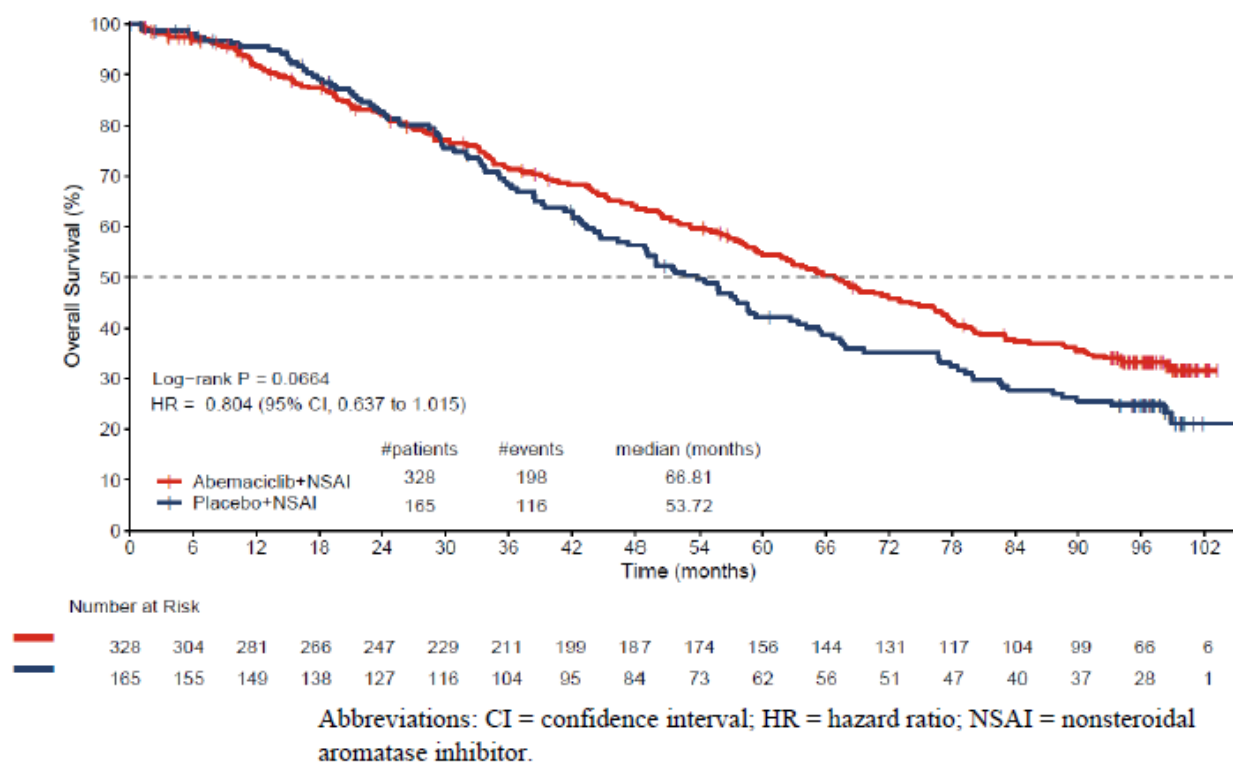


Figure 2 : Résultats de la survie globale dans l'étude MONARCH-3 - analyse du 29/09/2023 – population en ITT

→ Traitements ultérieurs

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'arrêt du traitement de l'étude a été de 71,3 % dans le groupe abémaciclib et de 86,1 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de CDK 4/6 a été de 11,6 % dans le groupe abémaciclib et 31,5 % dans le groupe placebo.

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études MONARCH-2 et MONARCH-3 dans des analyses exploratoires à l'aide de plusieurs questionnaires. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

3.4.1.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 12 décembre 2018² et du 3 février 2021³)

Les données de tolérance issues de l'étude MONARCH-2 portent sur 441 patientes du groupe abémaciclib + fulvestrant et 223 du groupe placebo + fulvestrant puisqu'elles ne concernent que les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement (abémaciclib ou placebo).

A la date de gel de base du 20 juin 2019³, la durée médiane de traitement a été de 51,9 semaines dans le groupe abémaciclib et de 34,1 semaines dans le groupe placebo.

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

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 grade ≥ 3 a été de 68,0 % dans le groupe abémaciclib/fulvestrant et de 27,8 % dans le groupe fulvestrant seul. Les plus fréquemment rapportés sont été : la neutropénie (29,7 % et 1,7 %), la diarrhée (14,5 % et 0,4 %) et la leucopénie (11,1 % et 0 %).

Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

A la date du gel de la base du 18/03/2022, la durée médiane de traitement a été de 51,9 semaines dans le groupe abémaciclib (13 cycles en médiane) et 34,1 semaines dans le groupe placebo (9,0 cycles en médiane).

Le profil de sécurité est resté cohérent avec les données de sécurité précédemment rapportées pour le groupe abémaciclib en association au fulvestrant.

La fréquence de survenue des EI de grade ≥ 3 a été de 68,9 % dans le groupe abémaciclib/fulvestrant et de 27,4 % dans le groupe placebo/fulvestrant.

Les EI de grade ≥ 3 , survenus chez au moins 10 % des patientes recevant l'abémaciclib associé au fulvestrant ont été : la neutropénie (137 patientes [31,1 %] dans le groupe abémaciclib et de 4 [1,8%]

dans le groupe placebo), la diarrhée (64 patientes [14,5 %] et 1 [0,4 %]) et la leucopénie (51 patientes [11,6 %] et 0).

Depuis la dernière évaluation (date du gel de la base du 20 juin 2019), 7 événements indésirables graves (EIG) supplémentaires ont été signalés. Au total, 127 patientes (28,8 %) du groupe abémaciclib plus fulvestrant et 31 patientes (13,9 %) du groupe placebo plus fulvestrant ont présenté au moins un EIG apparu au cours du traitement. Les plus fréquemment rapportés ont été : les infections et infestations (36 patientes [8,2 %] dans le groupe abémaciclib et 6 [2,7 %] dans le groupe placebo) et les désordres gastrointestinaux (25 patientes [5,7 %] et 6 [2,7 %]).

Le pourcentage d'arrêts de traitement dans le groupe abémaciclib en association au fulvestrant a augmenté, passant de 47 patientes (10,7 %) à la date du 20/06/2019 à 49 patientes (11,1 %) à la date du gel de la base du 18/03/2022. La diarrhée a été le seul EI signalé comme motif d'arrêt du traitement à l'étude chez plus de 1 % des patientes du groupe abémaciclib en association au fulvestrant (6 patientes [1,4 %]).

Des EI d'intérêt particulier ont fait l'objet d'une surveillance rapprochée, notamment : la neutropénie (49,9 % dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et 4,0 % dans le groupe placebo + fulvestrant), les infections (48,3% et 26,5%), les diarrhées (87,1 % et 27,8 %), les événements hépatiques (augmentation de l'ALAT 50,9% et 34,6% et augmentation de l'ASAT 47,1 % et 26,7 %), et les événements thromboemboliques veineux (7,0 % et 0,9 %). Un décès après la survenue d'un EI a été rapporté chez 2,3 % des patients du groupe abémaciclib et 0,9 % des patients du groupe placebo. La cause la plus fréquente a été un sepsis (0,7 % et 0).

3.4.1.2 En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS : létrozole ou anastrozole) chez les femmes ménopausées

Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 12 décembre 2018²)

Les données de tolérance issues de l'étude MONARCH-3 portent sur 327 patientes du groupe inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) + abémaciclib et 161 patientes du groupe IANS + placebo.

A la date du gel de la base du 03/11/2017², la durée médiane de traitement a été de 66,6 semaines dans le groupe abémaciclib (16 cycles en médiane) et 60,3 semaines dans le groupe placebo (15,0 cycles en médiane).

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

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

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 16,5 % dans le groupe abémaciclib et 3,1 % dans le groupe placebo. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement dans le groupe abémaciclib ont été l'augmentation des ALAT (1,8 %) et l'infection pulmonaire (1,8 %) dans le groupe abémaciclib.

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

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

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

L'administration d'un traitement concomitant antidiarrhéique a été plus fréquente dans le groupe abémaciclib par rapport au groupe placebo (69,1 % et 17,4 %).

Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

A la date du gel de la base du 29/09/2023, la durée médiane de traitement a été de 66,6 semaines dans le groupe abémaciclib (17 cycles en médiane) et 60,3 semaines dans le groupe placebo (15,0 cycles en médiane).

Le profil de tolérance est similaire à celui rapporté dans les précédentes analyses.

L'incidence des EI de grade ≥ 3 était de 69,4 % dans le groupe abémaciclib + IANS et de 28,6 % dans le groupe placebo + IANS. Les plus fréquents ont été : la neutropénie (90 patientes [27,5 %] dans le groupe abémaciclib et de 2 [1,2 %] dans le groupe placebo), la leucopénie (35 patientes [10,7 %] dans le groupe abémaciclib et de 1 [0,6 %] dans le groupe placebo) et la diarrhée (32 patientes [9,8 %] dans le groupe abémaciclib et de 2 [1,2 %] dans le groupe placebo).

L'incidence des événements indésirables graves, était plus élevée dans le groupe abémaciclib + IANS que dans le groupe placebo + IANS (123 patientes [37,6 %] et 29 patientes [18,0 %]). Les plus fréquents ont été : les infections et infestations (39 patientes [11,9 %] dans le groupe abémaciclib et 7 [4,3 %] dans le groupe placebo) et les désordres gastrointestinaux (19 patientes [5,8 %] dans le groupe abémaciclib et 5 [3,1 %] dans le groupe placebo).

Le pourcentage d'arrêts de traitement après la survenue d'un EI a été de 19,9 % dans le groupe abémaciclib + IANS et de 3,1 % dans le groupe placebo + IANS. La cause la plus fréquente d'arrêt de traitement a été : l'augmentation de l'ALAT (7 [2,1 %] patientes dans le groupe abémaciclib et 0 dans le groupe placebo) et une pneumonie (6 [1,8 %] patientes dans le groupe abémaciclib et 0 dans le groupe placebo).

Des EI d'intérêt particulier ont fait l'objet d'une surveillance rapprochée, notamment : la neutropénie (46,8 % dans le groupe abémaciclib + IANS et 1,9 % dans le groupe placebo + IANS), les diarrhées (83,5 % et 34,2 %), pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire (7,0 % et 0,6 %) et événements thrombo-embolique veineux (7,6 % et 1,2 %).

Un décès après la survenue d'un EI a été rapporté chez 4,0 % des patients du groupe abémaciclib + IANS et chez 1,2 % des patients du groupe placebo + IANS. La cause la plus fréquente a été la pneumonie (1,2 % et 0).

3.4.2 PSUR

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence³, un rapport périodique de tolérance (PSUR) a été publié :

→ PSUR couvrant la période du 29 septembre 2022 au 28 septembre 2023

Au 31 août 2023, le nombre cumulé de patientes ayant été exposées à l'abémaciclib dans le monde depuis l'AMM initiale a été estimé à 250 000 patientes correspondant à 159 100 patientes-année.

Durant la période, 2 nouveaux signaux ont été identifiés puis clos.

Le signal concernant la cataracte a été réfuté tandis que celui concernant les événements thromboemboliques artériels (ETA) a été ajouté au RCP, aux brochures des investigateurs ainsi qu'aux documents de consentement.

En plus de cela, un signal concernant des érythèmes polymorphes a été identifié et est en cours d'investigation.

3.4.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) rapportés dans le RCP sont : infections, neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopenie, lymphopénie, baisse d'appétit, céphalée, dysgueusie, sensation vertigineuse, diarrhée, vomissements, nausées, stomatites, alopecie, prurit, rash, pyrexie, fatigue, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$) rapportés dans le RCP sont : augmentation de la sécrétion lacrymale, thrombo-embolies veineuses, PID/pneumopathie inflammatoire, dyspepsie, troubles des ongles, sécheresse cutanée et faiblesse musculaire.

Des effets indésirables sélectionnés sont aussi décrits dans le RCP, notamment :

Neutropénie

Dans les études MONARCH 2 et MONARCH 3, des neutropénies ont été rapportées chez 45,1 % des patientes. Le délai médian de survenue des neutropénies de grade 3 ou 4 était de 29 à 33 jours, et le délai médian de résolution était de 11 à 15 jours. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,9 % des patientes.

Diarrhée

Dans les études MONARCH 2 et MONARCH 3, le délai médian de survenue du premier épisode de diarrhée était d'environ 6 à 8 jours quel que soit le grade. La durée médiane de la diarrhée était de 9 à 12 jours pour le grade 2 et de 6 à 8 jours pour le grade 3. Le retour au grade initial de la diarrhée ou à un grade inférieur a été obtenu avec un traitement symptomatique tel que le lopéramide et/ou une adaptation posologique (voir rubrique 4.2 du RCP).

Depuis la dernière évaluation par la Commission, il a été ajouté les effets indésirables photopsie et érythème polymorphe.

Des informations concernant les événements thromboemboliques artériels ont aussi été ajoutées dans la rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

3.4.4 Données issues du Plan de Gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VERZENIOS (abémaciclib) (version 1.3 du 01/02/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Toxicité sur la reproduction et développement

Les risques importants concernant les évènements thrombo-emboliques veineux ont été supprimés ainsi que les risques potentiels concernant l'infection grave secondaire à une neutropénie et la lésion hépatique.

3.5 Modification du parcours de soins

VERZENIOS (abémaciclib) s'administre par voie orale comme les autres inhibiteurs de CDK 4/6. La numération formule sanguine doit être surveillée avant l'initiation du traitement par VERZENIOS (abémaciclib) et pendant le traitement selon les indications.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) est en cours dans le cancer du sein précoce RH+/HER2-.

4. Résumé et discussion

Il s'agit d'une réévaluation de VERZENIOS (abémaciclib) :

- à la demande du laboratoire dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- **en association au fulvestrant**, à la suite de la disponibilité des résultats actualisés de suivi de la survie globale (SG) de l'étude suivante :
 - **MONARCH-2** : étude de supériorité phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant comparé abémaciclib au placebo, tous deux **en association au fulvestrant, chez les patientes** ménopausées ou pré/périménopausées en rechute ou progression après une hormonothérapie (adjuvante ou en situation métastatique) ;
- à la demande de la Commission dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- **en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)**, à la suite de la disponibilité des résultats finaux de la survie globale (SG) de l'étude suivante :
 - **MONARCH-3** : étude de supériorité de phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant comparé abémaciclib au placebo, tous deux **en association à un traitement par IANS (létrozole ou anastrozole), chez les patientes** ménopausées et n'ayant pas été traitées pour leur maladie au stade avancé (en 1^{ère} ligne métastatique) et n'ayant pas reçu d'hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédant l'inclusion (rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante).

Pour rappel le résultat de l'analyse finale de la survie globale (SG) l'étude MONARCH 2 a été précédemment évalué par la CT dans son avis du 3 février 2021³.

Efficacité (dont la qualité de vie)

→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées (étude MONARCH-2)

Pour rappel, la supériorité de l'association abémaciclib + fulvestrant par rapport au fulvestrant seul a été démontrée sur :

- La survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) : **la médiane de SSP a été de 16,4 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 9,3 mois dans le groupe fulvestrant + placebo, soit une différence statistiquement significative entre les deux groupes (suivi médian de 19,5 mois)** ; HR = 0,553 (IC_{95%} = [0,449 ; 0,681] ; p < 0,0000001 inférieur au seuil unilatéral prédéfini de 0,025 (avis du 12 décembre 2018², **ASMR V** par rapport au fulvestrant seul),
- La SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : un total de 338 décès a été rapporté, dont 211 (47,3%) dans le groupe fulvestrant + abémaciclib et 127 (57,0%) dans le groupe fulvestrant + placebo. **La médiane de SG a été de 46,72 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37,25 mois dans le groupe fulvestrant + placebo (suivi médian de 47,7 mois)** ; HR = 0,757 ; IC_{95%} = [0,606-0,945] ; p = 0,0137 inférieur au seuil prédéfini de 0,0208 avec toutefois une limite supérieure de l'intervalle de confiance proche de la valeur 1 (avis du 3 février 2021³, **ASMR IV** par rapport au fulvestrant seul). **Cette analyse intermédiaire prévue au protocole a été considérée comme l'analyse finale.**

Les nouvelles données correspondent à une analyse de suivi de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 79,7 mois (soit 33 mois supplémentaires après l'analyse finale). Un total de 440 décès a été rapporté, dont 283 (63,5%) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et 157 (70,4%) dans le groupe fulvestrant + placebo. La médiane de survie globale a été de 45,80 mois (IC_{95%} = [38,96 ; 52,64]) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37,25 mois (IC_{95%} = [34,36 ; 43,20]) dans le groupe fulvestrant + placebo¹⁵.

Les taux de survie estimés à 5 ans ont été de 41,2 % (IC_{95%} = [36,4 ; 46,0]) dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 29,2 % (IC_{95%} = [22,9 ; 35,7]) dans le groupe fulvestrant + placebo. A 6 ans, les taux de survie ont été respectivement de 34,7 % (IC_{95%} = [30,0 ; 39,4]) et 23,7 % (IC_{95%} = [17,9 ; 29,9]).

→ En association à un IANS chez les femmes ménopausées (étude MONARCH-3)

Pour rappel, la supériorité de l'association abémaciclib + IANS par rapport à un IANS seul a été démontrée sur :

- La SSP (critère de jugement principal) : **la médiane de survie sans progression a été de 28,18 mois dans le groupe abémaciclib + IANS et de 14,76 mois dans le groupe IANS + placebo, soit une différence statistiquement significative entre les deux groupes (suivi médian de 26,7 mois)** ; (HR = 0,540 ; IC_{95%} = [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002 inférieur au seuil unilatéral prévu de 0,025 (avis du 12 décembre 2018², **ASMR V** par rapport à un IANS seul),

¹⁵ A titre indicatif (analyse exploratoire), la différence sur les médianes est de 8,55 mois entre les deux groupes ; HR = 0.784 ; IC_{95%} = [0.644 ; 0.955].

Une analyse intermédiaire prévue au protocole de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été réalisée après l'analyse finale de la SSP. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de SG.

Les nouvelles données correspondent à l'analyse finale de la SG après un suivi médian de 97 mois. Au total, 314 événements ont été rapportés, dont 198 (60,4 %) dans le groupe abémaciclib + IANS et 116 (70,3 %) dans le groupe placebo + IANS.

La médiane de SG a été de 66,81 mois (IC_{95%} = [59,21 ; 74,83]) dans le groupe abémaciclib + IANS et de 53,72 mois (IC_{95%} = [44,75 ; 59,34]) dans le groupe IANS + placebo (HR = 0,804, IC_{95%} = [0,637 ; 1,015] et p = 0,0664, NS). Ce résultat est statistiquement non significatif car supérieur au seuil prédéfini fixé à 0,034.

Les taux de survie estimés à 5 ans ont été de 54,5 % (IC_{95%} = [48,6 ; 60,0]) dans le groupe abémaciclib + IANS et de 42,1 % (IC_{95%} = [34,2 ; 49,8]) dans le groupe IANS + placebo. A 6 ans, les taux de survie ont été respectivement de 45,7 % (IC_{95%} = [40,0 ; 51,3]) et 35,2 % (IC_{95%} = [27,6 ; 42,9]).

Dans toutes les études, la qualité de vie était exploratoire et on ne peut donc pas de tirer de conclusion sur ce critère.

Tolérance

Pour rappel, dans les études cliniques le profil de tolérance de VERZENIOS (abémaciclib) a mis en évidence un surcroît de toxicité avec l'ajout de l'abémaciclib avec une fréquence élevée d'événements de grade ≥ 3 . Les événements les plus fréquemment rapportés ont été notamment : une diarrhée, neutropénie, des nausées, une fatigue, une anémie, des douleurs abdominales, des vomissements, une alopecie, une diminution de l'appétit et une leucopénie.

Les données de tolérance actualisées avec un suivi à long terme montrent un profil de tolérance similaire à celui déjà connu.

A noter toutefois que depuis la dernière évaluation par la Commission, un nouveau signal de tolérance a conduit à ajouter les événements thromboemboliques artériels dans la rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Discussion

→ En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées (étude MONARCH-2)

Au total, l'analyse de suivi à long terme de la SG (exploratoire) dans l'étude MONARCH-2 (suivi médian 79,7 mois) a suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale.

→ En association à un IANS chez les femmes ménopausées (étude MONARCH-3)

Les nouvelles données d'efficacité de l'étude MONARCH-3 n'ont pas démontré la supériorité de l'ajout de l'abémaciclib à un IANS (létrazole ou anastrozole) en termes de survie globale. Les résultats de l'analyse finale sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé ont été non significatives.

Concernant les deux indications, le profil de tolérance à long terme est similaire à celui observé dans les analyses précédentes.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VERZENIOS (abémaciclib) sur la morbi-mortalité en association avec le fulvestrant chez la femme ménopausées (MONARCH-2) et un impact supplémentaire uniquement sur la morbidité en association avec un IANS (létrozole ou anastrozole) chez les femmes ménopausées (MONARCH-3). L'impact supplémentaire sur la mortalité dans l'indication en association à un IANS (létrozole ou anastrozole) et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

VERZENIOS (abémaciclib) en association avec le fulvestrant, est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne après une première ligne d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient, du niveau de preuves en termes de survie globale et des problématiques de tolérance.

A ce jour, seuls VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport au fulvestrant seul. Par ailleurs, concernant VERZENIOS (abémaciclib), ce choix doit prendre en compte son profil de tolérance marqué notamment par des troubles digestifs fréquents (diarrhées) et le risque de neutropénie nécessitant une surveillance de la numération formule sanguine avant et pendant le traitement (cf. RCP).

5.1.2 En association à un IANS chez les femmes ménopausées

VERZENIOS (abémaciclib) en association à un inhibiteur d'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, en cas de diagnostic d'emblée au stade métastatique ou en cas de rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans progression de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser. Le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient, du niveau de preuves en termes de survie globale et des problématiques de tolérance.

A ce jour, seul KISQALI (ribociclib) a démontré une supériorité en terme survie globale par rapport au létrozole seul. Par ailleurs, concernant VERZENIOS (abémaciclib), ce choix doit prendre en compte son profil de tolérance marqué notamment par des troubles digestifs fréquents (diarrhées) et le risque

de neutropénie nécessitant une surveillance de la numération formule sanguine avant et pendant le traitement (cf. RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2 à savoir KISQALI (ribociclib) et IBRANCE (palbociclib).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées

- 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 l'abémaciclib en association au fulvestrant est 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 et en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.
- VERZENIOS (abémaciclib) en association avec le fulvestrant, est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne après une première ligne d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire apportée par VERZENIOS (abémaciclib), en association au fulvestrant, au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié,

VERZENIOS (abémaciclib) 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 50, 100 et 150 mg (abémaciclib), comprimé pelliculé, 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 de VERZENIOS 50, 100 et 150 mg (abémaciclib) en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aux posologies de l'AMM.

5.3.2 En association à un IANS chez les femmes ménopausées

- ➔ 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 l'abémaciclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est 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 ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.
- ➔ VERZENIOS (abémaciclib) en association à un inhibiteur d'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est un traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, en cas de diagnostic d'emblée au stade métastatique ou en cas de rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante (avec une période sans progression de plus de 12 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par VERZENIOS (abémaciclib), en association à un IANS (létrozole ou anastrozole), au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité,
 - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié,

VERZENIOS (abémaciclib) 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 50, 100 et 150 mg (abémaciclib), comprimé pelliculé, reste important en association à un IANS (létrozole ou anastrozole) 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 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 Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de VERZENIOS 50, 100 et 150 mg (abémaciclib) en association à un IANS (létrozole ou anastrozole) chez les femmes ménopausées sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 En association au fulvestrant

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant en termes de survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) après un suivi médian de 48 mois (médiane de SG de 47 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37 mois dans le groupe fulvestrant + placebo, HR = 0,757 ; IC_{95%} = [0,606-0,945] ; p = 0,0137) ;
- des résultats de l'analyse de suivi à long terme de la survie globale (exploratoire) après un suivi médian de 80 mois, ayant suggéré une différence en SG équivalente à celle observée dans l'analyse finale (médiane de SG de 46 mois dans le groupe abémaciclib + fulvestrant et de 37 mois dans le groupe fulvestrant + placebo) ;

et malgré :

- un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et des troubles digestifs (diarrhées) ;
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de l'abémaciclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 (68,9 % versus 27,4 %) ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie,

la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus fulvestrant seul dans le traitement 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, 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.

5.4.2 En association à un IANS (létrozole ou anastrozole)

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'abémaciclib en association au létrozole ou à l'anastrozole par rapport au létrozole ou anastrozole seul sur la survie sans progression, après un suivi médian de 27 mois (HR = 0,540 ; IC_{95%} = [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002) ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'une supériorité en termes de survie globale de l'abémaciclib en association au létrozole ou à l'anastrozole par rapport au létrozole ou anastrozole seul après un suivi médian de 97 mois (HR = 0,804, IC_{95%} = [0,637 ; 1,015], p = 0,0664, non significatif) ;

- un profil de tolérance connu notamment marqué par une hématotoxicité et des troubles digestifs (diarrhées) ;
- un surcroît de toxicité avec l'ajout de l'abémaciclib, notamment marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 (69,4 % versus 28,6 %) ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie,

la Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) en association au létrozole ou à l'anastrozole apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus létrozole ou anastrozole seul dans le traitement 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, 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.

5.5 Population cible

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

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

- En l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 61 214¹⁰,
- La proportion des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est estimée à 12%¹⁶,
- Entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-¹⁷ soit entre 36 728 et 42 850 patientes,
- Le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80%⁸), soit entre 29 382 et 34 280 patientes.

Il convient ensuite de distinguer trois sous-populations :

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

On estime que 12% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique ou non resecable¹⁶, soit entre 3 526 et 4 114 patientes. Le pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme a été estimé au minimum 85%¹ sur la base de données récentes issues de la base ESME évaluant la part des patientes avec une métastases viscérale et des symptômes associés au diagnostic. Ainsi, entre 2 997 et 3 497 patientes ménopausées seraient éligibles à un traitement de première ligne par VERZENIOS en association au létrozole ou à l'anastrozole.

¹⁶ Bouvier A-M, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Etude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France, Avril 2018, p. 38.

¹⁷ Sotiriou, C. & Pusztai, L. Gene-expression signatures in breast cancer. The New England journal of medicine 360, 790-800 (2009).

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

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

Cette sous-population est estimée à partir d'un modèle qui avait été construit avec le registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de la Côte d'Or lors de l'estimation de la population cible de l'évérolimus¹⁸. Dans la construction du modèle, cette sous-population a été définie par les femmes ménopausées qui récidivent d'un cancer du sein diagnostiqué depuis plus de 5 ans. Dans le cadre de l'estimation de la population cible de VERZENIOS (abémaciclib), sont concernées les patientes diagnostiquées jusqu'en 2019. Ainsi, le nombre de patientes en rechute tardive a été estimé entre 1 839 et 2 146 patientes ménopausées.

Compte tenu du pourcentage de patients sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85% (cohorte ESME)¹, la population des patientes éligibles à une hormonothérapie en première ligne métastatique, pour le traitement d'une rechute tardive, est estimée entre 1 563 et 1 824 patientes ménopausées.

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

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes qui récidivent dans les 6 ans qui suivent le diagnostic (5 ans de traitement adjuvant puis 12 mois suivant la fin du traitement).

D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (cf. plus haut), on estime entre 2 917 et 3 403 patientes ménopausées en récidive en 2023 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 6 ans (diagnostic entre 2019 et 2023).

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85%, entre 2 480 et 2 893 patientes ménopausées récidivraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association VERZENIOS + fulvestrant.

Compte tenu d'une estimation conservatrice du pourcentage de patients avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la population cible de VERZENIOS (abémaciclib) est estimée au minimum à :

- **2 997 et 3 497 patients éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée (les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population de femmes qui progresseront sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique par un IANS et éligibles à une hormonothérapie de 2ème ligne) ;**
- **1 563 et 1 824 patients éligibles à une hormonothérapie de 1ère ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;**

¹⁸ HAS. Avis de la CT relatif à AFINITOR (évérolimus) dans le cancer du sein avancé en date du 18 décembre 2013 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13308_AFINITOR_PIC_REEV_POP_CIBLE_Avis3_CT13308.pdf

- 2 480 et 2 893 patients éligibles à une hormonothérapie de 1ère ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

La population cible de VERZENIOS est estimée entre 7040 et 8214 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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