

Décision n°2022.0245/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité VERZENIOS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité VERZENIOS ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Lilly France pour la spécialité VERZENIOS, reçue le 19 avril 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 29 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 6 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 18 mai 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VERZENIOS, dans l'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) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire Lilly France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante. Avec 12 146 décès estimés en 2018, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme. Grâce, entre autres, au dépistage organisé, 90 à 95 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce. Environ 20 à 30 % des patients connaissent une rechute, soit sous forme de métastase à distance (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale. Il s'agit d'une maladie invalidante corroborée par les associations de patients, avec des impacts majeurs sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, liés à de grosses variations de fatigue, une baisse de morale, de l'émotivité et de l'anxiété en raison notamment du risque important de récurrence chez ces patients.

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements d'hormonothérapie (tamoxifène, anastrozole, létrozole et exémestane) sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique, pris en charge par la solidarité nationale et accessible en pratique courante en France. De plus, ils disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de VERZENIOS (abémaciclib).
- La mise en œuvre du traitement peut être différée. Si la maladie est grave et invalidante, il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. Bien qu'il représente une nouvelle modalité de prise en charge, les données actuelles ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients, compte tenu de la seule démonstration de la supériorité statistique de VERZENIOS en association à l'hormonothérapie versus hormonothérapie seule sur la survie sans maladie invasive, critère composite non-substitutif de la survie globale, avec une taille d'effet cliniquement faible au regard d'un surcroît de toxicité. Ce profil de tolérance est difficilement acceptable dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce. Si le plan de développement de VERZENIOS reposant sur l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) prévue comprenant les résultats de l'étude MonarchE à 5 ans est adapté, à la date de cette évaluation, les résultats cliniques ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient. Le besoin dans cette indication est insuffisamment couvert, cependant VERZENIOS ne comble pas ce besoin au regard des données disponibles.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****abémaciclib****VERZENIOS 50, 100 et 150 mg,****Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022**

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

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce 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).

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de VERZENIOS (abémaciclib) 50, 100 et 150 mg comprimés pelliculés dans l'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) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

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

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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). »

Cette indication correspond à celle de l'AMM.

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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 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. »

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« 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 coadministrée 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. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VERZENIOS (abémaciclib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Avec une incidence estimée à 61 380 nouveaux cas par an en 2019², 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 femme³.

² [Nombre, incidence et caractéristiques des nouvelles exonérations pour l'ALD « Tumeur maligne » par localisation en 2019 | L'Assurance Maladie \(ameli.fr\)](#)

³ 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.

Grâce, entre autres, au dépistage organisé, 90 à 95 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce⁴. Il existe différents sous-types de cancer du sein, le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et à récepteur 2 négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein^{5,6}.

Plusieurs facteurs pronostics défavorables supposés, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire^{7,8} le grade de la tumeur initiale⁹ et la taille de la tumeur primaire¹⁰.

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.

Il s'agit d'une maladie invalidante corroborée par les associations de patients, avec des impacts majeurs sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, liés à de grosses variations de fatigue, une baisse de morale, de l'émotivité et de l'anxiété en raison notamment du risque important de récurrence chez ces patients.

➔ Conclusion

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 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 2019¹¹ et le référentiel français seniorif¹², elle peut reposer sur la chirurgie (conservatrice ou mastectomie), la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie comme le montre la figure 1 ci-dessous.

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.

⁴ 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

⁵ Howlander N, Altekruze 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

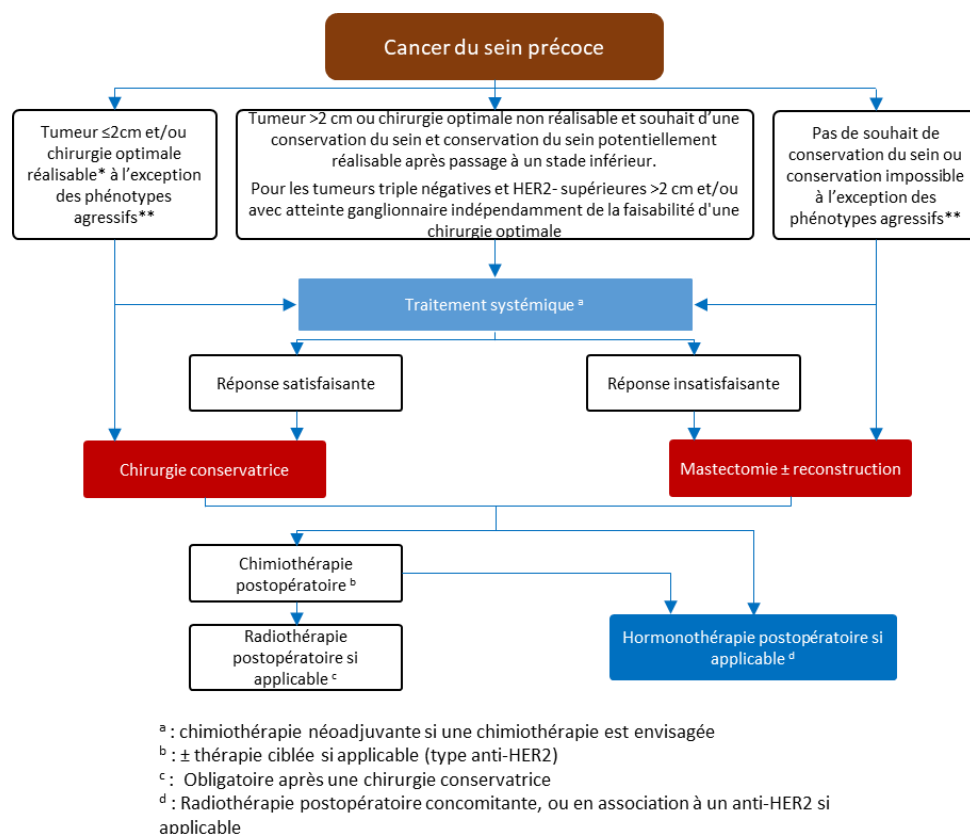
⁸ Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 20 mars 2016;34(9):927-35.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² référentiel-seniorif-2021-2022.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-seniorif-2021-2022.pdf>



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, exémostane).
- **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.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents (CCP)

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

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

atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

4.2.2.1 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
-----------------------------	-------------------	------------	----------------	-----	-------------------	-----------------

Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)

ARIMIDEX (anastrozole) AstraZeneca <i>Et ses génériques</i>	Non	– Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ; – 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	07/10/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
FEMARA (létrazole) Novartis Pharma <i>Et ses génériques</i>	Non	– Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs. – 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.	02/12/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)

AROMASINE (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 initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène	11/10/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
--	-----	--	--	-----------	------------	-----

Antiestrogènes

NOLVADEX (tamoxifène) AstraZeneca <i>Et ses génériques</i>	NON	Traitement du carcinome mammaire : – soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives), – 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 (goséréline¹³ ou leuproréline¹⁴) associés aux hormonothérapies sont pris en charge uniquement chez les patientes ayant un cancer du sein avancé. Ne se situant pas au même stade la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de VERZENIOS (abémaciclib)

4.2.2.2 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).

¹³ Avis de la CT de ZOLADEX (acétate de goséréline) du 7 septembre 2016 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14535_ZOLADEX_PIS_RI_Avis2_CT8595&14535.pdf

¹⁴ Avis de la CT de ZEULIDE (acétate de leupréline) du 5 janvier 2020 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19509_ZEULIDE_PIC_INS_AvisD%C3%A8f_CT19509.pdf

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à VERZENIOS (abémaciclib), au regard des connaissances médicales avérées.

4.2.3 Traitements appropriés

Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) et l'antioestrogène (tamoxifène) sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique, sont pris en charge et accessibles en pratique courante en France.

Ils disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce (cf paragraphe 4.5 du présent avis).

➔ Conclusion

Il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, non rare et invalidante, et qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

VERZENIOS (abémaciclib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

L'abémaciclib est un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4 et CDK6), et plus particulièrement envers le complexe cycline D1/CDK4 dans les dosages enzymatiques. L'abémaciclib empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), en bloquant la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S lors de la division cellulaire, impliqué dans la croissance tumorale.

Il s'administre quotidiennement deux fois par jour par voie orale, en association à une hormonothérapie.

VERZENIOS (abémaciclib) représente une nouvelle modalité de prise en charge chez l'adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Cependant, il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge, en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après)

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce de VERZENIOS (abémaciclib) repose sur une étude clinique de phase III (MonarchE) randomisée en ouvert, réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce 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 5 637 patients répartis en deux cohortes :

- La cohorte 1 ayant inclus 5120 patients ayant ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire ≥ 5 cm
- 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 ≥ 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 ménopausées 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 ≥ 20 % était de 44,3 % dans la population ITT et de 39,1 % dans la cohorte C1.

4.5.2.1 Efficacité

A la date de l'analyse intermédiaire n°2 en date du 16 mars 2020, considérée comme finale 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_{95%} [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 proportion 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 % ; Δ = 2,8 points (HR = 0,691 ; IC_{95%} [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 % ; Δ = 3,8 points (HR = 0,643 ; IC_{95%} [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_{95%} [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.

4.5.2.2 Tolérance

A la date de l'analyse intermédiaire n°1 de la survie globale du 1^{er} 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.

La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement était plus importante 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 principalement des antidiarrhéiques, et 68,8 % des patients du groupe HT ont reçu des traitements concomitants pour la gestion des effets 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 événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 ont été plus fréquent 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.

4.5.3 Plan de développement

Dans le cadre de son AMM, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre un suivi à 5 ans de l'étude MonarchE (étude d'efficacité post-inscription) 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,

4.5.4 Conclusion

Au total, VERZENIOS (abémaciclib) représente une nouvelle modalité de prise en charge chez l'adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

Cependant, les données fournies ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients, 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 surviennent principalement dans les 5 premières 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 la transposabilité non assurée 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 noté dans le cancer du sein métastatique. Cependant, l'acceptabilité du surcroît de toxicité est plus faible dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce.

Le plan de développement avec l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) prévue comprenant les résultats de l'étude MonarchE à 5 ans est adapté, mais les résultats cliniques à la date de cette évaluation ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient

Le besoin dans cette indication est insuffisamment couvert, cependant VERZENIOS (abémaciclib) ne comble pas ce besoin au regard des données disponibles.

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel)
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☐ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, VERZENIOS (abémaciclib) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. 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. Grâce, entre autres, au dépistage organisé, 90 à 95 % des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce. Le sous-type RH+/HER2- représente 76 % de l'ensemble des cancers du sein. 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. Il s'agit d'une maladie invalidante corroborée par les associations de patients, avec des impacts majeurs sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, à de grosses variations de fatigue, la baisse de morale, l'émotivité et l'anxiété en raison notamment du risque important de récurrence chez ces patients.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements d'hormonothérapie (tamoxifène, anastrozole, létrozole et exemestane) sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique, pris en charge par la solidarité nationale et accessible en pratique courante en France. De plus, ils disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de VERZENIOS (abémaciclib).
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque il existe des traitements appropriés.
- ➔ VERZENIOS (abémaciclib), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car bien que ce traitement représente une nouvelle modalité de prise en charge, les données ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients, compte tenu de la seule démonstration de la supériorité statistique de abémaciclib en association à l'hormonothérapie versus hormonothérapie seule sur la survie sans maladie invasive, critère composite non-substitutif de la survie globale, avec une taille d'effet cliniquement faible au regard d'un surcroît de toxicité. Ce profil de tolérance est difficilement acceptable dans ce contexte de traitement adjuvant au stade précoce. Le plan de développement avec l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) prévue comprenant les résultats de l'étude MonarchE à 5 ans est adapté, mais les résultats cliniques à la date de cette évaluation ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient. Le besoin dans cette indication est insuffisamment couvert, cependant VERZENIOS (abémaciclib) ne comble pas ce besoin au regard des données disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de VERZENIOS (abémaciclib), dans l'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). »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 18 mai 2022 Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association Patients en Réseau – PeR)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés – B/56 comprimés (CIP : 34009 301 629 6 5) VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés – B/56 comprimés (CIP : 34009 301 629 8 9) VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés B/56 comprimés (CIP : 34009 301 630 0 9)
Demandeur	Lilly France
AMM	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)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01E : Inhibiteur de la protéine kinase L01EF : Inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) L01EF03 : Abémaciclib

VERZENIOS 50, 100 et 150 mg,, 6 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr