



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUN 2020

nélatinib

NERLYNX 40 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, toutefois ils sont systématiquement associés, de façon séquentielle ou concomitante, à un traitement par trastuzumab. La durée recommandée du traitement adjuvant par trastuzumab est de 12 mois.

Place de NERLYNX (nélatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Dans ce contexte de traitement adjuvant prolongé et considérant :

- l'absence de données robustes permettant de démontrer l'efficacité du nélatinib et d'en évaluer la quantité d'effet avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM,

- les seules données disponibles dans l'indication de l'AMM issues d'analyses exploratoires *post-hoc* sur un sous-groupe de patientes de l'étude ExteNET, sans contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement,

- du profil de tolérance médiocre du nératinib avec un surcroît d'événements indésirables de grade 3 ou 4 (49,7% versus 13,1%) marqué par une toxicité gastro-intestinale importante (diarrhée : 95,4% versus 35,4% ; diarrhées de grade 3 : 39,8% versus 1,6%) ainsi que par une hépatotoxicité,

la commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, NERLYNX (nératinib) n'a pas de place dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Nerlynx est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an. »
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM
ASMR	Sans objet
ISP	NERLYNX (nélatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans ce contexte de traitement adjuvant prolongé et considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données robustes permettant de démontrer l'efficacité du nélatinib et d'en évaluer la quantité d'effet avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM, - les seules données disponibles dans l'indication de l'AMM issues d'analyses exploratoires <i>post-hoc</i> sur un sous-groupe de patientes de l'étude ExteNET, sans contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement, - du profil de tolérance médiocre du nélatinib avec un surcroît d'événements indésirables de grade 3 ou 4 (49,7% versus 13,1%) marqué par une toxicité gastro-intestinale importante (diarrhée : 95,4% versus 35,4%; diarrhées de grade 3 : 39,8% versus 1,6%) ainsi que par une hépatotoxicité, <p>la commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, NERLYNX (nélatinib) n'a pas de place dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de NERLYNX (nélatinib), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Après un premier avis négatif du CHMP pour l'octroi d'une AMM dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce HER2+ à haut risque de récurrence (cancer avec atteinte ganglionnaire) et dont le traitement adjuvant à base de trastuzumab a été terminé depuis moins d'un an, NERLYNX (nélatinib) a obtenu une AMM centralisée le 31/08/2018 dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an. A noter que les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude pivot ExteNET, présentés dans ce document, n'ont pas encore été évalués par le CHMP à la date du présent avis (évaluation prévue fin 2020).

Le nélatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase irréversible ciblant trois récepteurs de facteurs de croissance épidermiques à activité tyrosine kinase, à savoir l'EGFR, l'HER2 (ou ErbB2) et l'HER4 (ou ErbB4).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Nerlynx est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée de Nerlynx est de 240 mg (six comprimés de 40 mg) pris par voie orale une fois par jour pendant un an sans interruption. Nerlynx doit être pris avec un repas, de préférence le matin. Les patients doivent commencer le traitement dans l'année suivant la fin du traitement par trastuzumab. »

Ajustements posologiques

Des lignes directrices relatives à l'ajustement des doses de Nerlynx en cas d'effets indésirables, de toxicités de grade 3 ou 4, de diarrhée, ou d'hépatotoxicité, sont fournies dans le RCP en fonction du cas considéré (voir rubrique 4.2 du RCP, tableaux 1, 2, 3 et 4)

« Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Nerlynx n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (y compris les patients sous dialyse). Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou les patients sous dialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (légère à modérée) de classe A ou B de Child-Pugh. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (voir la rubrique 5.2 du RCP).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Aucune donnée n'est disponible pour les patients âgés de 85 ans et plus. »

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018³, le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus⁴. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018³.

En France, environ 20% des cancers du sein présentent une surexpression et/ou amplification des récepteurs HER2⁵. Cette altération moléculaire est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. La surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, toutefois ils sont systématiquement associés, de façon séquentielle ou concomitante, à un traitement par trastuzumab. La durée recommandée du traitement adjuvant par trastuzumab est de 12 mois^{6,7}. Le trastuzumab emtansine (KADCYLA) a obtenu une extension d'indication le 16/12/2019 dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression de HER2 chez des patients présentant une maladie résiduelle invasive au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques et après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. L'évaluation de KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans cette indication est en cours d'évaluation par la commission.

On note que la spécialité PERJETA (pertuzumab) dispose d'une AMM en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence.

Dans son avis du 05/06/2019, la commission de la Transparence a considéré que le SMR de PERJETA (pertuzumab) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale

¹ Cardoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019, 30 : 1194-1220

² NCCN Guidelines, Breast cancer, V4 2020

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. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019

⁴ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

⁵ Résultats de l'année 2016 des plateformes de génétique moléculaire des cancers de l'INCa. Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees>

⁶ Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1194–1220, 2019

⁷ Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. 2015

dans cette indication et que ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence, en adjuvant, compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain minime en termes de survie sans maladie invasive (critère de jugement principal) de l'ajout du pertuzumab à la chimiothérapie et au trastuzumab par rapport à ce même traitement administré seul : différence absolue de moins d'1 point (94,06% versus 93,24%), non cliniquement pertinente,
- d'une majoration de la toxicité (EI de grades ≥ 3 : 64,2% versus 57,3%), notamment une diarrhée (4,6% versus 1,2%),
- des incertitudes sur la toxicité cardiaque, qui peut apparaître de nombreuses années après l'exposition (risque important identifié dans le PGR) dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, en cas de tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie adjuvante doit également être instaurée.

L'ajout du trastuzumab (HERCEPTIN) aux protocoles de chimiothérapie adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+. Toutefois, une récurrence ou une évolution de la maladie vers un stade avancé est observé chez encore 20 à 30% des patientes.

Chez les patientes ayant un cancer du sein précoce RH+/HER2+, malgré les traitements disponibles, le besoin médical est partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patientes tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de NERLYNX (nélatinib) sont les thérapeutiques utilisées dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs (RH+) avec surexpression/amplification de HER2 (HER2+), après traitement adjuvant préalable à base de trastuzumab (HERCEPTIN).

Le pertuzumab (PERJETA), dispose d'une AMM « en association au trastuzumab et à une chimiothérapie dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence ». Il n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il est indiqué en association au trastuzumab et à la chimiothérapie. De plus, la commission souligne qu'il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication (avis du 5 juin 2019).

Il n'existe actuellement aucun autre médicament indiqué ou recommandé dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce RH+/HER2+ après traitement adjuvant préalable à base de trastuzumab.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement prolongé.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, NERLYNX dispose d'une AMM depuis le 17 juillet 2017 dans l'indication suivante, non restreinte aux patients ayant un cancer RH+ :

« NERLYNX is a kinase inhibitor indicated for the extended adjuvant treatment of adult patients with early stage HER2-overexpressed/amplified breast cancer, to follow adjuvant trastuzumab-based therapy. »

► Prise en charge à l'étranger

Le laboratoire a indiqué les éléments ci-dessous :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (20/11/2019)	Population restreinte par rapport à l'AMM européenne : « Le neratinib est recommandé comme une option pour le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs, HER2 positif, +, chez ayant terminé un traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an, seulement si : - le trastuzumab est le seul traitement anti-HER2 dont les patients ont bénéficié antérieurement et si - les patients ont été traités par une chimiothérapie en néoadjuvant, ils doivent avoir une maladie invasive résiduelle dans le sein ou les aisselles à la suite du traitement néoadjuvant. »
Ecosse	Evaluation en cours	
Suède	Oui	Indication de l'AMM européenne
Norvège	Evaluation en cours	
Suisse	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui (14/05/2020)	Indication de l'AMM européenne
Pays-Bas	Evaluation en cours	
Belgique	Soumission du dossier en mai 2020	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Autriche	Evaluation en cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de NERLYNX (nélatinib) dans l'indication concernée repose sur :

- des analyses *post-hoc* dans la sous-population d'intérêt d'une étude pivot de phase III (ExeNET ou étude 3004) de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée, réalisée chez 2 840 femmes ayant un cancer du sein précoce HER2 positif, RH+ ou RH-, et dont l'objectif principal était de comparer la survie sans maladie invasive (iDFS) chez les patientes traitées par nélatinib versus placebo, dans les 2 ans après la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab (révisé à 1 an suite à l'amendement 3 de l'étude),
- une analyse intermédiaire d'une étude de phase II (CONTROL ou PUMA-NER-6201) prospective, multicentrique, en ouvert, qui avait pour objectif d'évaluer la fréquence et la sévérité des diarrhées chez les patientes traitées en adjuvant prolongé par nélatinib associé à un traitement préventif des diarrhées.

07.1 Efficacité : étude ExteNET

Références	<ul style="list-style-type: none"> • Chan et al. 2016. nératinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncology</i> 2016 • Martin et al. 2017. nératinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncology</i> 2017
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00878709
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du nératinib par rapport au placebo, à la suite d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab en termes de survie sans maladie invasive (iDFS) chez les patientes présentant un cancer du sein précoce HER2+.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo.</p> <p>La levée de l'aveugle a eu lieu le 7 juillet 2014 après analyse du critère principal.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statut des récepteurs hormonaux : RH+ versus RH- - nombre d'atteintes ganglionnaires : 0 versus 1 à 3 versus ≥ 4 ganglions - administration du trastuzumab par rapport à la chimiothérapie : séquentielle versus concomitante
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 9 juillet 2009</p> <p>Fin du recrutement : 14 octobre 2011</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 7 juillet 2014</p> <p>Etude réalisée dans 571 centres dans 40 pays (dont 21 centres en France ayant inclus 112 patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patientes âgées de ≥ 18 ans - Adénocarcinome primaire du sein HER2+ confirmé par un test histologique réalisé localement⁸ - Statut des récepteurs hormonaux : RH+ ou RH- - Stade I à IIIc sans atteinte ganglionnaire ou <u>avec atteinte des ganglions axillaires Révisé dans l'amendement 3 (25/02/2010) : inclusion uniquement des stades II à IIIc avec atteinte des ganglions axillaires</u> - Disponibilité de l'échantillon de tumeur diagnostique archivé et consentement du patient pour qu'il soit soumis au test ERBB2 central⁸ - Cancer correctement traité par chirurgie avec des marges d'exérèse exemptes de tumeur invasive et de carcinome canalaire in situ - Traitement complété par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante par anthracycline et/ou taxane ou un protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile). - <i>Depuis l'amendement 3</i>: en cas de traitement préalable néoadjuvant (chimiothérapie avec ou sans trastuzumab), les patientes devaient présenter une maladie résiduelle invasive dans le sein et/ou les aisselles après avoir terminé le traitement néoadjuvant (exclusion des patientes ayant eu une réponse histologique complète dans le sein et/ou les aisselles ou si seule une maladie résiduelle in situ était présente) - Traitement adjuvant antérieur à base de trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> o si moins de 12 mois de traitement à base de trastuzumab ont été administrés, au moins 8 doses de trastuzumab hebdomadaires ou au moins 3 doses de trastuzumab toutes les 3 semaines doivent avoir été administrées.

⁸ Les tests réalisés localement pouvaient être un test par hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou hybridation in situ à l'argent (SISH) montrant une amplification génique > 2,2 OU par hybridation chromogénique in situ (CISH) montrant une amplification génique selon les instructions du kit du fabricant OU par test immunohistochimique (IHC) montrant un score de coloration fortement positif (3+ dans ≥ 30% des cellules tumorales invasives). Le test ERBB2 central utilisait une double sonde d'ADN PathVysion HER2/CEP17 pour lequel HER2+ a été défini comme une amplification du gène ERBB2 documentée par un score FISH ≥ 2.2.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ administration de la dernière dose de trastuzumab > 2 semaines et < 2 ans avant la randomisation. <p><i>Révisé dans l'amendement 3 : administration de la dernière dose de trastuzumab > 2 semaines et ≤ 1 an avant la randomisation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammographie bilatérale négative (ou mammographie unilatérale du sein restant si une mastectomie totale unilatérale a été effectuée) dans les 12 mois (≤ 365 jours) avant la randomisation. - ECOG de 0 ou 1 <p><i>A noter qu'à partir de l'amendement 3, les patientes devaient présenter une atteinte ganglionnaire, en cas de traitement néoadjuvant ne devaient pas avoir présenté une réponse histologique complète et avoir terminé le traitement par trastuzumab moins d'un an avant l'inclusion</i></p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Preuves cliniques ou radiologiques d'une rechute locale ou régionale ou d'une maladie métastatique avant ou au moment de l'entrée dans l'étude - Traitement en cours par chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie ou biothérapie pour le cancer du sein - Traitement antérieur par un inhibiteur de HER1 (EGFR) et/ou de HER2 autre que le trastuzumab - Cancer du sein métachrone invasif ou carcinome canalaire in situ métachrone - Intervalle QTc > 0,450 secondes ou antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes - Trouble gastro-intestinal chronique important avec diarrhée comme symptôme majeur
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Après randomisation, les patientes recevaient le traitement de l'étude pendant 1 an. La période de suivi des patientes et de recueil de données est présentée en 3 parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la partie A correspond à 2 ans de suivi depuis la randomisation à l'issue desquels a eu lieu l'analyse du critère de jugement principal, - la partie B correspond à un total de 5 ans de suivi avec une analyse exploratoire de suivi du critère principal et - la partie C correspond à un suivi à long terme de la survie globale jusqu'à ce que les 248 décès requis soient signalés. <div data-bbox="454 1209 1436 1568"> <p><u>Principaux critères d'inclusions et amendements les concernant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein HER2+ au stade I à IIIc (amendement 3 : stade II à IIIc) • Avec ou sans atteinte ganglionnaire (amendement 3 : avec atteinte ganglionnaire) • Traitement adjuvant antérieur à base de trastuzumab dans les 2 ans précédant la randomisation (Amendement 3 : dans l'année précédant la randomisation) • ER et/ou PR positif ou ER et PR négatif <pre> graph LR Rand[Randomisation] --> N[240 mg nératinib (6 comprimés x 40 mg) par jour pendant 1 an] Rand --> P[Placebo (6 comprimés x 40 mg) par jour pendant 1 an] N --> A[2 ans de suivi* pour la survie sans maladie invasive (iDFS)] P --> A A --> B[5 ans de suivi* pour la survie sans maladie invasive (iDFS)] B --> C[Survie globale à 10 ans*] </pre> </div> <p>*la période de suivi est calculée à partir de la randomisation</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1, groupe nératinib : groupe placebo) pour recevoir :</p> <p>Groupe nératinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nératinib 240 mg (6 comprimés de 40 mg) par jour par voie orale pendant 1 an <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo (6 comprimés) par jour par voie orale pendant 1 an <p>Des traitements concomitants tels que l'hormonothérapie pour les patientes RH+ étaient autorisés.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans maladie invasive (iDFS) définie comme le temps entre la randomisation et la première occurrence d'un des événements iDFS suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rechute d'une tumeur du sein ipsilatérale invasive - cancer du sein contralatéral invasif - rechute locale ou régionale invasive

	<ul style="list-style-type: none"> - rechute à distance - décès, quelle qu'en soit la cause <p>L'analyse principale était prévue 2 ans après randomisation sur la population ITT et une analyse de sensibilité 5 ans après randomisation était prévue.</p>
Critère de jugement secondaire hiérarchisé	Survie globale (SG) définie comme le temps entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
Autres critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires - sans ajustement sur la multiplicité des tests :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie (DFS) y compris le carcinome canalaire in situ (DCIS) (DFS-DCIS) définie comme le temps entre la randomisation et la première occurrence d'un des événements DFS précédemment cités ou un carcinome canalaire in situ. - Survie sans maladie à distance (DDFS) définie comme le temps entre la randomisation et la première rechute tumorale à distance ou le décès, <i>quelle qu'en soit la cause</i>. - Temps jusqu'à rechute à distance (TTDR) défini comme le temps entre la randomisation et la première rechute tumorale à distance, ou le décès <i>par cancer du sein</i>. - Incidence de rechute au niveau du système nerveux central (SNC) définie comme le temps entre la randomisation et la rechute au niveau du SNC comme première rechute à distance. <p>L'analyse de ces critères de jugement secondaires était prévue 2 ans puis 5 ans après randomisation sur la population ITT.</p> <p><u>Autre critère de jugement secondaire exploratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie mesurée par le questionnaire spécifique au cancer du sein FACT-B et par le questionnaire générique EQ-5D <p>Supprimé suite à l'amendement 9</p>
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence correspondant à un hazard ratio de 0,7 d'événements iDFS (nélatinib versus placebo), le taux de risque d'événements iDFS pour le groupe placebo attendu étant de 0,056 événement par an par patient, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 2,5% par un test unilatéral, et en supposant un taux d'inclusion maximal de 240 patientes par mois avec une période d'inclusion d'un an, et un taux d'abandon de 15% la première année et de 5% par la suite, la taille de l'échantillon initialement requise était établie à 3 850 sujets.</p> <p>Suite au 3^{ème} amendement (en date du <u>25/02/2010</u>), le taux de risque hypothétique des événements iDFS pour le groupe placebo a été modifié à 0,079 événement par année par patient la 1^{ère} année et 0,049 événement par année par patient la 2^{ème} année et le rapport de risque (HR, Hazard Ratio) d'événements iDFS (nélatinib versus placebo) établi à 0,67. De plus, il a été supposé que les taux de risque moyens d'abandon étaient de 0,0513 événement par an par patient la 1^{ère} année et 0,0160 événement par an par patient la 2^{ème} année. A partir de ces hypothèses, 241 événements iDFS étaient nécessaires pour détecter une différence entre les 2 groupes de traitement avec une puissance d'environ 88%, basé sur un test de log rank unilatéral avec un risque alpha de 0,025.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse :</p> <p><u>Population ITT</u> : toutes les patientes randomisées dans l'étude. Population utilisée pour l'analyse des critères principal et secondaires d'efficacité.</p> <p><u>Population ITT modifiée (aITT)</u> : ensemble des patientes randomisées dans l'étude après le 3^{ème} amendement ou répondant aux critères clefs d'inclusion ajoutés au 3^{ème} amendement : avec atteinte ganglionnaire et ayant terminé le traitement par trastuzumab moins d'un an avant l'inclusion, soit les patientes les plus à risque de rechute. Population utilisée pour une analyse de sensibilité.</p> <p><u>Population HER2+ confirmé par un test central</u> : ensemble des patientes pour lesquelles le statut HER2+ a été confirmé par un test ERBB2 central. Population utilisée pour une analyse de sensibilité.</p> <p><u>Population de tolérance</u> : toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de produit expérimental (nélatinib ou placebo).</p>

A noter que la sous-population définie par l'indication de l'AMM (ensemble des patientes RH+ ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab moins d'un an avant l'inclusion) n'avait pas été définie à priori dans le protocole de l'étude. Aucune analyse n'avait été prévue spécifiquement dans cette sous-population.

Analyse des critères de jugement principal et secondaires

Toutes les analyses statistiques des critères de jugement d'efficacité principal et secondaires, prévues 2 ans (partie A) et 5 ans (partie B) après la randomisation ont été réalisées selon un test du log-Rank stratifié unilatéral avec un risque alpha de 2,5%. Seules les analyses de l'iDFS après de 2 ans et de la SG ont fait l'objet d'un contrôle du risque alpha global de 2,5%.

L'analyse de la SG était prévue après survenu de 248 décès.

Analyses intermédiaires

Des analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole de l'étude après l'analyse du critère de jugement principal.

Analyses de sensibilité (exploratoires)

Des analyses exploratoires de sensibilité étaient prévues pour les critères de jugement principal et secondaires. Elles ont notamment porté sur la population aITT (ITT modifié), la population HER2+ confirmé par un test central et sur la population ITT 5 ans après randomisation (analyse de suivi).

Analyses en sous-groupe (exploratoires)

Des analyses exploratoires des critères de jugement principal et secondaires sans gestion de la multiplicité des tests dans des sous-groupes prédéfinis (notamment les sous-groupes définis par les critères de stratification) étaient prévues au protocole.

Contrôle du risque alpha

L'analyse principale du critère de jugement principal (iDFS) (prévue 2 ans après randomisation) et l'analyse finale de la SG (prévue après survenu de 248 décès) ont fait l'objet d'un contrôle du risque alpha global : la signification statistique du critère de survie globale ne sera déclarée que si les évaluations statistiques de l'iDFS et de la SG sont toutes deux significatives au niveau nominal de 0,025 (unilatéral), ce qui revient à la séquence hiérarchique suivante :

- 1) analyse de l'iDFS ($\alpha=0,025$, test unilatéral)
- 2) analyse de la SG ($\alpha=0,025$, test unilatéral)

L'analyse de suivi du critère de jugement principal prévue 5 ans après randomisation n'a pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha, elle est donc exploratoire.

En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les analyses des autres critères d'efficacité sont donc considérées comme exploratoires et n'avaient pour but que de conforter les résultats du critère de jugement principal.

Le contrôle du risque alpha a pris en compte l'inflation du risque lié aux analyses intermédiaires de la SG (méthode O'Brien-Fleming).

Principaux amendements au protocole

Au cours de l'étude, il y a eu 13 amendements et deux changements de promoteurs.

3^{ème} amendement (25/02/2010 ; promoteur WYETH) :

Le schéma de l'étude et les critères d'inclusion ont été modifiés pour augmenter la probabilité de succès de l'étude par le recrutement de patientes ayant une plus forte probabilité de rechute : l'inclusion a été restreinte aux patientes ayant une atteinte ganglionnaire, incluses au plus tard dans l'année qui suivait la fin du traitement par trastuzumab et les patientes précédemment traitées en néoadjuvant ne devaient pas avoir présenté une réponse histologique complète.

9^{ème} amendement (14/10/2011 ; promoteur PFIZER) :

- Arrêt précoce du recrutement
- Le suivi a été réduit de 5 ans à 2 ans après la randomisation, soit 1 an de traitement puis 1 an de suivi.
- L'évaluation de la qualité de vie a été arrêtée à partir de cet amendement.

13^{ème} amendement (16/01/2014 ; promoteur PUMA) :

- La durée de suivi a été à nouveau portée à 5 ans et toutes les patientes randomisées devaient à nouveau donner leur consentement et un recueil rétrospectif des événements a été mis en place.
- La partie A comprenant les données de suivi jusqu'à 2 ans, 4 mois et 28 jours après la randomisation a été considérée comme l'analyse principale. Les analyses des données au-delà de 2 ans (parties B et C) ont été considérées comme des analyses de sensibilité.
- Des analyses de sensibilité de l'iDFS ont été prévues pour les populations suivantes :
 - Population ITT amendée (aITT)
 - Population de patientes présentant au moins un ganglion
 - Population de patientes entrées dans l'essai au plus tard 1 an après la fin du traitement par trastuzumab
 - Population HER2+ confirmé par un test central
- Il a été prévu de réaliser les tests sur l'iDFS et l'OS avec un risque alpha unilatéral de 0,025 (séquence hiérarchique).

Résultats :

Les résultats présentés à 2 ans sont ceux des analyses du 7 juillet 2014 (date d'analyse principale de l'iDFS), les résultats à 5 ans sont ceux des analyses du 1 mars 2017 (date de l'analyse finale à 5 ans), et les résultats de survie globale sont ceux de l'analyse finale du 10 juillet 2019.

Effectifs

Au total, 2840 patientes ont été randomisées dans l'étude (**population ITT**) :

- 1 420 dans le groupe nélatinib et
- 1 420 dans le groupe placebo.

La population aITT étaient constituée de 1 873 patientes (soit 66% de la population ITT) : 938 randomisées dans le groupe nélatinib et 935 randomisées dans le groupe placebo.

La population HER2+ confirmé par un test central était constituée de 1 463 patientes (soit 52% de la population ITT) : 741 dans le groupe nélatinib et 722 dans le groupe placebo.

Parmi les patientes randomisées, 2 816 (99%) ont reçu un traitement : 1 408 dans chaque groupe (**population de tolérance**). Parmi les patientes ayant reçu un traitement, 2 027 (72%) ont terminé la phase de 1 an de traitement : 860 (61%) dans le groupe nélatinib et 1 167 (83%) dans le groupe placebo.

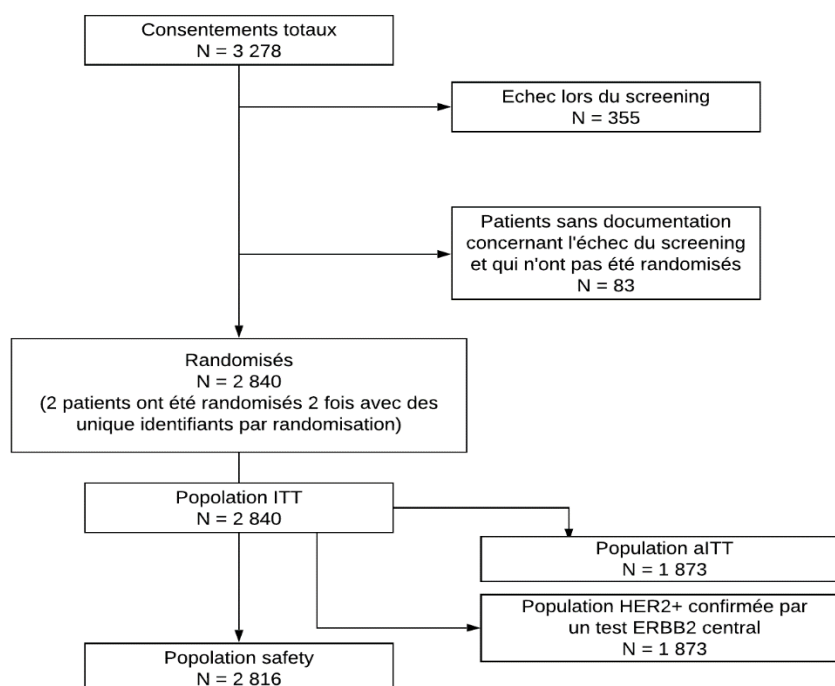


Figure 1 : Répartition des patients – ExteNET

Sous-population définie par l'indication de l'AMM :

La sous-population définie par l'indication de l'AMM de façon *post-hoc* sur la base des résultats observés, est restreinte aux patientes ayant un cancer RH+ et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab moins d'un an avant l'inclusion. Cette sous-population était constituée de 1 334 (47%) patientes :

- 670 patientes dans le groupe nélatinib et
- 664 patientes dans le groupe placebo.

▸ Principales caractéristiques à l'inclusion

Population ITT (N=2 840)

Les patientes avaient un âge médian de 52 ans et étaient en bon état général (ECOG 0 : 92% et ECOG 1 : 8%). La majorité des patients était d'origine caucasienne (81%).

Les patientes avaient un cancer du sein HER2+, hormonodépendant dans environ la moitié des cas (RH+ : 57% et RH- : 43%), sans envahissement ganglionnaire pour 24% d'entre elles, avec 1 à 3 ganglions envahis pour 47% d'entre elles et avec au moins 4 ganglions envahis pour 30% d'entre elles. Environ 10 % des patientes avaient une tumeur de stade I, environ 40 % une tumeur de stade II et environ 30 % une tumeur de stade III.

Il convient de noter que, selon les critères d'inclusion initiaux de l'étude, les patientes ont été incluses quel qu'était le délai depuis la fin du traitement adjuvant à base de trastuzumab. Le délai médian entre la fin du traitement adjuvant à base de trastuzumab et la randomisation était de 4,5 mois (min : 0,2 mois ; max : 40,6 mois) et 81% des patientes de l'étude avaient terminé le traitement adjuvant par trastuzumab depuis moins d'un an. Un quart des patientes de l'étude (25%) avaient reçu un traitement néoadjuvant avant l'inclusion, dont la majorité (68% des cas de traitement néoadjuvant) était à base de trastuzumab et n'ayant pour la plupart pas donné de réponse histologique complète (4,4% des patientes de l'étude avaient eu une réponse complète à la suite d'un traitement néoadjuvant). Enfin, 80% des patientes de l'étude avaient reçu un traitement par radiothérapie. A noter que l'utilisation d'un traitement antérieur par un inhibiteur de HER1 (EGFR) et/ou de HER2 autre que le trastuzumab était un critère de non-inclusion.

Sous-population définie par l'indication de l'AMM (N=1 334)

Les caractéristiques cliniques de la sous-population retenue en *post-hoc* par l'AMM (RH+ et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an) étaient comparables à celles de la population ITT décrites ci-dessus et dans le tableau 1. Le délai médian entre le dernier traitement adjuvant par trastuzumab et la randomisation était de 3,2 mois.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion dans l'étude ExteNET – Population ITT

	Groupe nélatinib (N =1420)	Groupe placebo (N =1420)	Total (N =2840)
Age, ans			
Médiane (min-max)	52 (25-83)	52 (23-82)	52 (23-83)
Origine, n (%)			
Caucasienne	1165 (82,0)	1135 (79,9)	2300 (81,0)
Asiatique	188 (13,2)	197 (13,9)	385 (13,6)
Afro-américaine	27 (1,9)	47 (3,3)	74 (2,6)
Autre	40 (2,8)	41 (2,9)	81 (2,9)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	1317 (92,7)	1303 (91,8)	2620 (92,3)
1	98 (6,9)	114 (8,0)	212 (7,5)
Inconnu	5 (0,4)	3 (0,2)	8 (0,3)
Stade de la maladie au diagnostic, n (%)			
I	139 (9,8)	152 (10,7)	291 (10,2)
IIA	328 (23,1)	306 (21,5)	634 (22,3)
IIB	268 (18,9)	258 (18,2)	526 (18,5)
IIIA	273 (19,2)	260 (18,3)	533 (18,8)
IIIB	27 (1,9)	24 (1,7)	51 (1,8)
IIIC	144 (10,1)	146 (10,3)	290 (10,2)
Inconnu	241 (17,0)	274 (19,3)	515 (18,1)
Statut ganglionnaire, n (%)			
0 ganglion positif	335 (23,6)	336 (23,7)	671 (23,6)
1 à 3 ganglions positifs	664 (46,8)	664 (46,8)	1328 (46,8)
≥ 4 ganglions positifs	421 (29,6)	420 (29,6)	841 (29,6)
Méthode de test du statut HER2+, n (%)			
IHC 3+	925 (65,1)	954 (67,2)	1879 (66,2)
FISH > 2.2	428 (30,1)	421 (29,6)	849 (29,9)
CISH Amplified Result	60 (4,2)	49 (3,5)	109 (3,8)
SISH > 2.2	22 (1,5)	21 (1,5)	43 (1,5)
HER2+ confirmé par test ERBB2 central	741 (52,2)	722 (50,1)	1463 (51,5)
Récepteurs hormonaux, n (%)			
RH+ (ER et/ou PgR positif(s))	816 (57,5)	815 (57,4)	1631 (57,4)
RH- (ER et PdG négatifs)	604 (42,5)	605 (42,6)	1209 (42,6)
Traitement préalable à base de trastuzumab, n (%)			
Concomitant	884 (62,3)	886 (62,4)	1770 (62,3)
Séquentiel	536 (37,7)	534 (37,6)	1070 (37,7)
Temps entre dernier traitement par trastuzumab et la randomisation			
Médiane (mois) (min-max)	4,40 (0,2-30,9)	4,65 (0,3-40,6)	4,50 (0,2-40,6)
Moyenne (mois) (écart-type)	6,86 (6,49)	6,93 (6,45)	6,90 (6,47)
≤ 1 an, n (%)	1152 (81,1)	1145 (80,6)	2297 (80,9)
> 1 an, n (%)	268 (18,9)	275 (19,4)	543 (19,1)
Traitement néoadjuvant antérieur, n (%)			
Oui	342 (24,1)	379 (26,7)	721 (25,4)
Non	1078 (75,9)	1041 (73,3)	2119 (74,6)
Type de traitement néoadjuvant antérieur, n (%)			
Trastuzumab	232 (16,3)	257 (18,1)	489 (17,2)
Anthracycline + taxane	214 (15,1)	258 (18,2)	472 (16,6)
Taxane seul	84 (5,9)	84 (5,9)	168 (5,9)
Anthracycline seule	40 (2,8)	35 (2,5)	75 (2,6)
Réponse histologique au traitement néoadjuvant, n (%)			
Complète	61 (4,3)	65 (4,6)	126 (4,4)
Incomplète	258 (18,2)	298 (21,0)	556 (19,6)
Inconnue	23 (1,6)	16 (1,1)	39 (1,4)

► Critères de jugement principal : Survie sans maladie invasive (iDFS)

Population ITT, résultats de l'analyse principale à 2 ans

A la date de l'analyse principale, réalisée 2 ans + 28 jours après la randomisation, 67 patients (4,7%) du groupe nératinib et 106 patients (7,5%) du groupe placebo avaient eu un événement iDFS. Le taux de survie sans maladie invasive à 2 ans (critère de jugement principal) a été estimé à 94,2% dans le groupe nératinib versus 91,9% dans le groupe placebo, soit une différence de 2,3% (HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,90] ; p=0,004).

La différence en termes d'iDFS à 2 ans entre les deux groupes a été statistiquement significative au seuil $\alpha = 0,025$ préfixé au protocole. L'atteinte de la significativité statistique sur ce test a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation de la SG sur la population ITT, comme défini au plan d'analyse statistique.

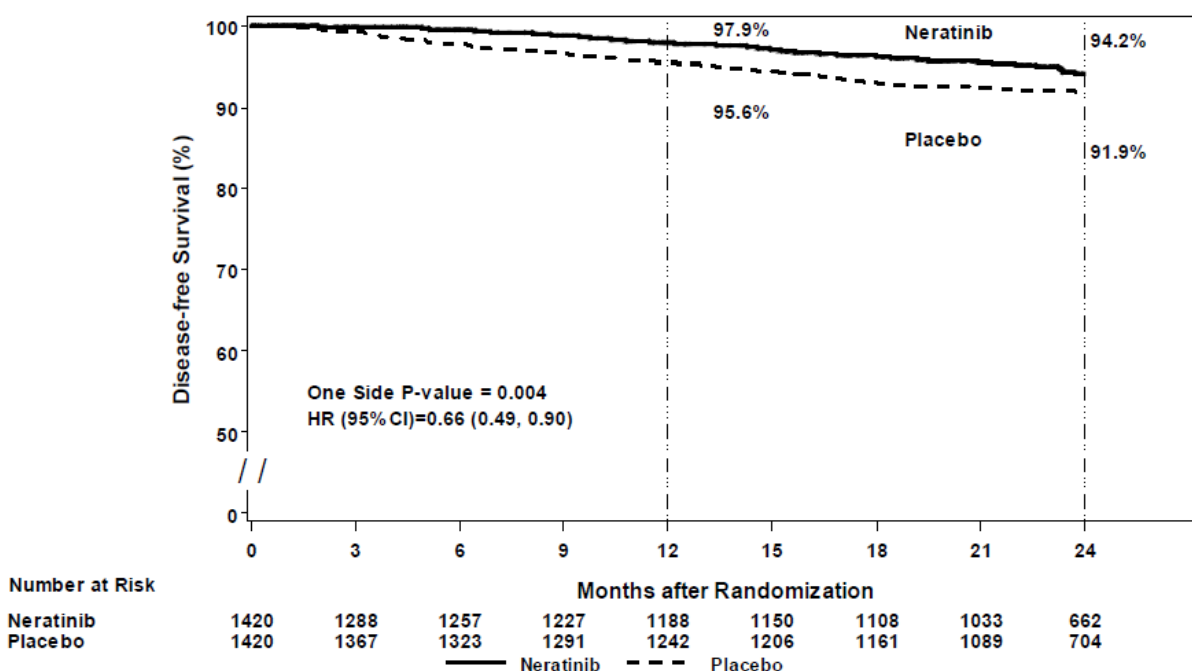


Figure 2 : Survie sans maladie invasive (iDFS, critère de jugement principal) évaluée selon l'analyse Kaplan Meier - Population ITT – ExteNET

► Résultats descriptifs relatifs à l'iDFS

Les analyses décrites ci-après n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des tests, elles constituent des analyses exploratoires dont les résultats sont présentés à titre descriptif.

- Analyse de suivi à 5 ans disponible pour 74,5% de l'effectif ITT (N= 2 117 / 2 840)

L'analyse de suivi à 5 ans a pu être réalisée uniquement chez les patientes ayant donné leur consentement pour cette nouvelle analyse, à savoir un total de 2 117 patientes (74,5%) : 1 028 patientes dans le groupe nératinib et 1 089 patientes dans le groupe placebo. Il convient de souligner que le recueil des événements a été rétrospectif.

A la date de l'analyse finale de suivi, au 1 mars 2017, le taux de survie sans maladie invasive à 5 ans a été estimé à 90,2% dans le groupe nératinib versus 87,7% dans le groupe placebo, soit une différence de 2,5% (HR=0,73 ; IC_{95%} [0,57 ; 0,92]). Cette analyse de suivi n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha et ne portant pas sur la population ITT, elle constitue une analyse exploratoire dont les résultats sont présentés uniquement à titre descriptif.

- **Analyses dans la population aITT (N=1 873)**

Le taux de survie sans maladie invasive à 2 ans dans la population aITT a été estimé à 93,1% dans le groupe nélatinib versus 90,1% dans le groupe placebo, soit une différence de 3,0% (HR=0,65 ; IC_{95%} [0,46 ; 0,92]).

Le taux de survie sans maladie invasive à 5 ans dans la population aITT a été estimé à 88,8% dans le groupe nélatinib versus 85,1% dans le groupe placebo, soit une différence de 3,7% (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,92]).

- **Analyses dans la sous-population définie par l'indication de l'AMM (N=1 334)**

Les analyses dans cette sous-population n'étaient pas prévues au protocole.

A la date de l'analyse principale, 2 ans après randomisation, 26 patients (3,9%) du groupe nélatinib et 55 patients (8,3%) du groupe placebo avaient eu un événement iDFS. Le taux de survie sans maladie invasive à 2 ans a été estimé à 95,3% dans le groupe nélatinib versus 90,8% dans le groupe placebo, soit une différence de 4,5% (HR=0,49 ; IC_{95%} [0,30 ; 0,78]).

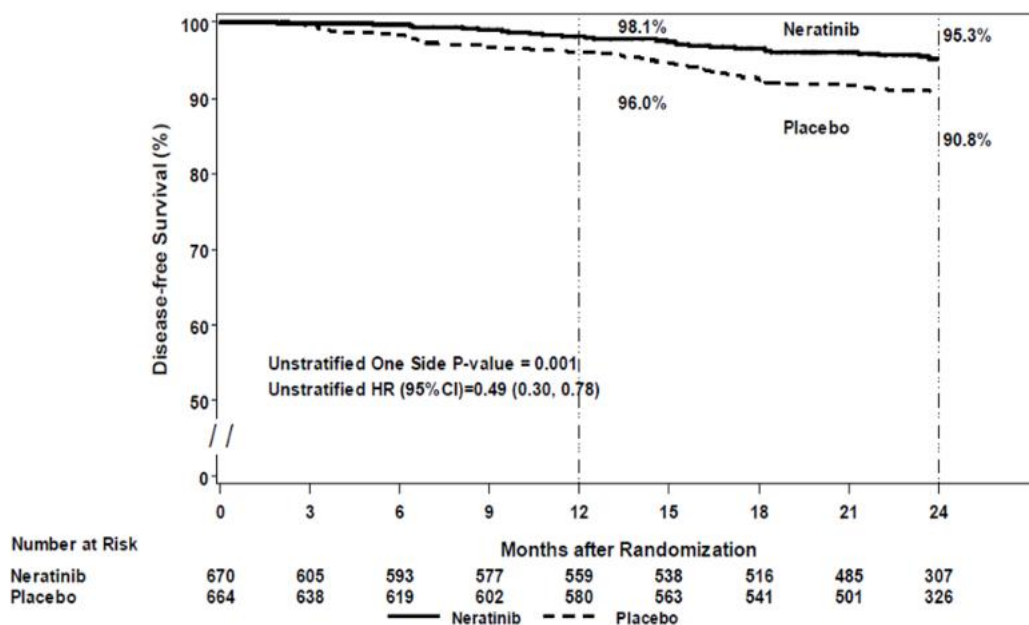


Figure 3 : Analyse exploratoire de la survie sans maladie invasive (iDFS) évaluée selon l'analyse Kaplan Meier - Population AMM - ExteNET

Le taux de survie sans maladie invasive à 5 ans a été estimé à 90,8% dans le groupe nélatinib versus 85,7% dans le groupe placebo, soit une différence de 5,1% (HR=0,58 ; IC_{95%} [0,41 ; 0,82]).

Une synthèse des résultats des analyses à 2 ans et à 5 ans sur la population ITT et sur la population retenue par l'AMM est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Synthèse des résultats des analyses du critère de jugement principal (iDFS) à 2 ans et à 5 ans sur la population ITT et celle retenue par l'AMM – étude ExteNET

	Population ITT		Population de l'indication de l'AMM	
	nératinib (N=1420)	placebo (N=1420)	nératinib (N=670)	placebo (N=664)
	Analyse principale - 2 ans après la randomisation		Analyses exploratoires- 2 ans après la randomisation	
Patientes ayant présenté un événement iDFS, n (%)	67 (4,7)	106 (7,5)	26 (3,9)	55 (8,3)
Patientes sans maladie invasive (iDFS à 2 ans) (%)	94,2	91,9	95,3	90,8
delta (%)	2,3		4,5	
Hazard Ratio [IC _{95%}]; p (α = 0,025)	HR=0,66 [0,49 ; 0,90] ; p=0,004		HR=0,49 [0,30 ; 0,78] ; <i>post hoc</i> **	
Analyses exploratoires de suivi – 5 ans après la randomisation				
Patientes ayant présenté un événement, n (%)	116 (8,2)	163 (11,5)	51 (7,6)	89 (13,4)
Patientes sans maladie invasive (iDFS à 5 ans) (%)	90,2	87,7	90,8	85,7
delta (%)	2,5		5,1	
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,73 [0,57 ; 0,92] ; <i>exploratoire</i> *		HR=0,58 [0,41 ; 0,82] ; <i>post hoc</i> **	

* sans ajustement pour multiplicité des analyses

** non prévu au protocole et sans ajustement pour multiplicité des analyses

- Autres analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes

Les résultats de l'analyse de sensibilité menée à 2 ans sur la population HER2+ confirmée par un test central ont conforté ceux de l'analyse principale dans la population ITT (HR=0,51 IC_{95%} [0,33 ; 0,78]). Les résultats des analyses exploratoires en sous-groupes sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie globale (SG)

Population ITT

L'analyse finale de la SG était prévue après survenu de 248 décès et a été réalisée 9 ans après la randomisation, le 10 juillet 2019.

A cette date, après un suivi médian de 8,06 ans, un total de 264 décès toutes causes étaient survenus : 127 (8,9%) décès dans le groupe nératinib et 137 (9,6%) décès dans le groupe placebo. Le taux de survie globale à 9 ans a été estimé à 89,1% dans le groupe nératinib versus 88,7% dans le groupe placebo ; HR = 0,95 ; IC_{95%} [0,75 ; 1,21] ; NS.

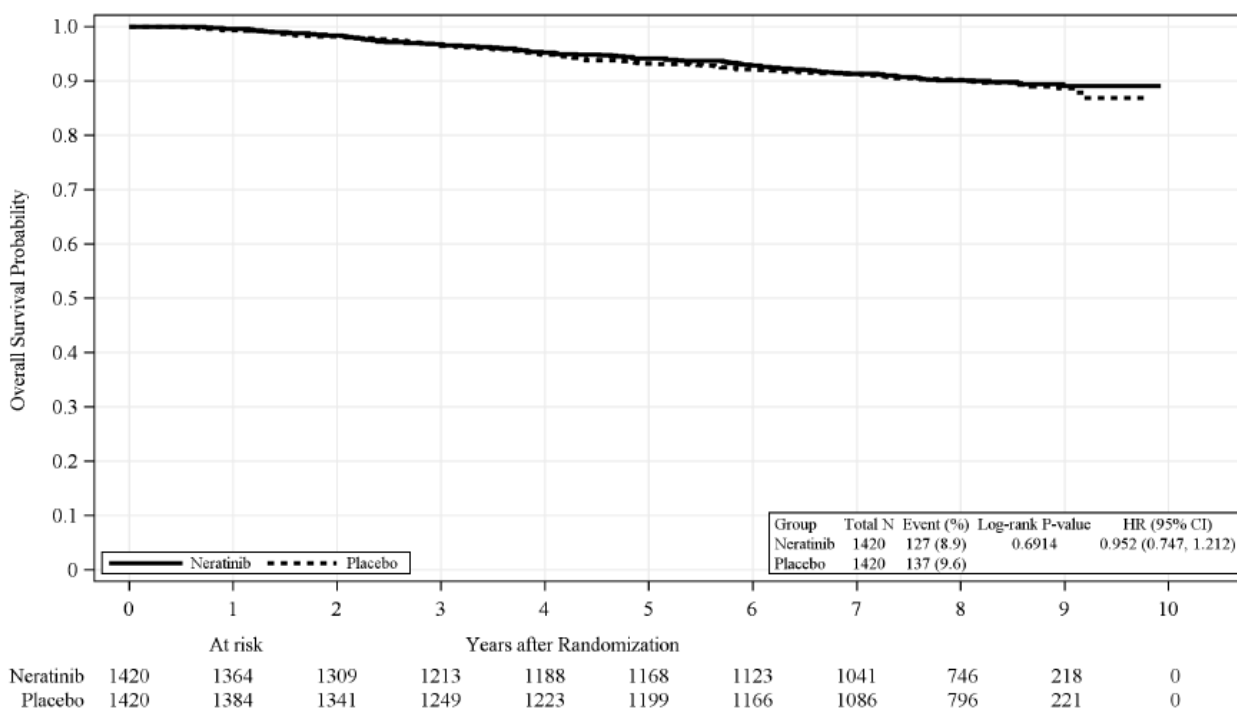


Figure 4 : Survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) évaluée selon l'analyse Kaplan Meier - Population ITT – ExteNET

Les résultats des analyses exploratoires de la survie globale dans les sous-groupes sont présentés en annexe 2 de ce document à titre descriptif.

► Résultats descriptifs relatifs à la SG

Les analyses décrites ci-après n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des tests, elles constituent des analyses exploratoires dont les résultats sont présentés à titre descriptif.

- Dans la population aITT

A la date de l'analyse finale de la survie globale, 9 ans après la randomisation, un total de 202 décès toutes causes étaient survenus dans la population aITT : 101 (10,8%) décès dans chacun des deux groupes. Le taux de survie globale dans cette sous-population a été estimé à 86,5% dans le groupe nélatinib versus 87,6% dans le groupe placebo ; HR = 1,02 ; IC_{95%} [0,78 ; 1,35].

- Dans la sous-population définie par l'indication de l'AMM

A la date de l'analyse finale de la survie globale, 9 ans après la randomisation, un total de 121 décès toutes causes étaient survenus dans la sous-population de l'AMM : 53 (7,9%) décès dans le groupe nélatinib et 68 (10,2%) décès dans le groupe placebo. Le taux de survie globale dans cette sous-population a été estimé à 89,2% dans le groupe nélatinib versus 88,3% dans le groupe placebo ; HR = 0,79 ; IC_{95%} [0,55 ; 1,13].

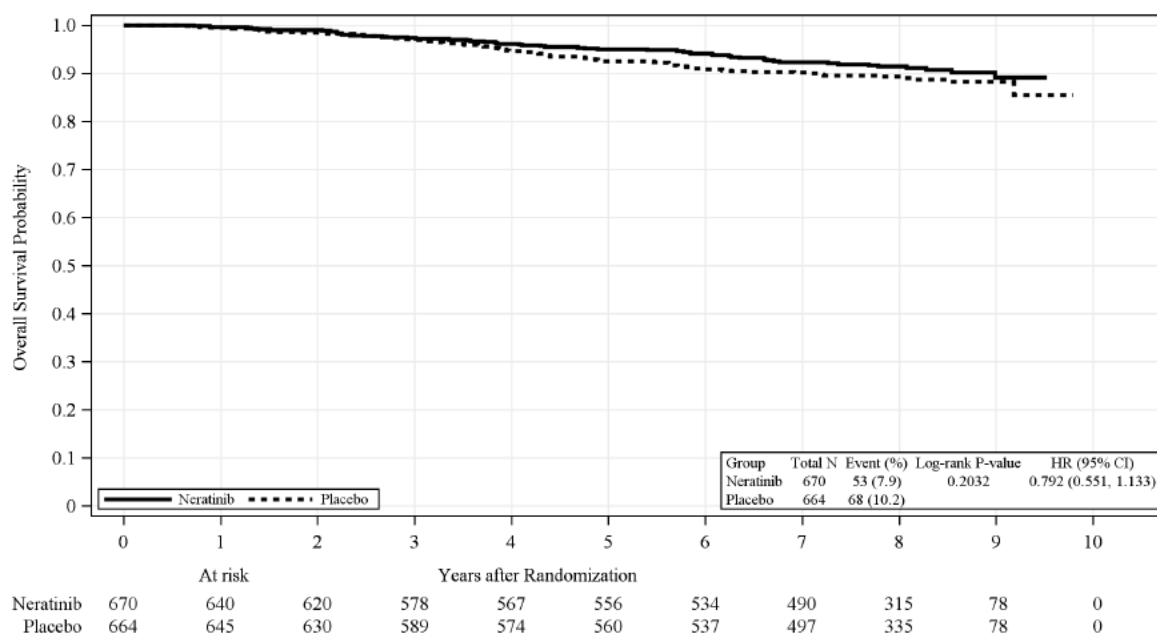


Figure 5 : Analyse exploratoire de la survie globale évaluée selon l'analyse Kaplan Meier - Population AMM – ExteNET

► Critères de jugement secondaires sans ajustement sur la multiplicité des tests (à visée exploratoire)

Les analyses des critères de jugement secondaires exploratoires n'ont pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sont présentés à titre descriptif.

Population ITT

Les résultats dans la population ITT des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre descriptif dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires exploratoires (DFS-DCIS, DDFS, TTDR, SNC) à 2 ans et à 5 ans - population ITT- étude ExteNET

	Analyse exploratoire à 2 ans		Analyse exploratoire à 5 ans	
	nératinib (N=1420)	placebo (N=1420)	nératinib (N=1420)	placebo (N=1420)
Survie sans maladie incluant le carcinome canalaire in situ (DFS-DCIS)				
Patientes sans maladie invasive incluant le carcinome canalaire in situ (DFS-DCIS) (%)	94,2	91,3	89,7	86,8
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,61 [0,45 ; 0,83]		HR=0,71 [0,56 ; 0,89]	
Survie sans maladie à distance (DDFS)				
Patientes sans maladie à distance (DDFS) (%)	95,3	94,0	91,6	89,9
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,74 [0,52 ; 1,05]		HR=0,78 [0,60 ; 1,01]	
Temps jusqu'à rechute à distance (TTDR)				
Patientes sans rechute à distance (TTDR) (%)	95,5	94,2	91,8	90,3
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,73 [0,51 ; 1,04]		HR=0,79 [0,60 ; 1,03]	
Incidence de rechute au niveau du système nerveux central (SNC)				
Incidence cumulée de rechute au niveau du SNC (%)	0,92	1,16	1,30	1,82

Sous-population définie par l'indication de l'AMM

Les résultats à 2 ans et 5 ans dans la sous-population *post hoc* définie par l'indication de l'AMM des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre descriptif dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats des critères de jugement secondaires exploratoires (DFS-DCIS, DDFS, TTDR, SNC) à 2 ans et à 5 ans - population de l'AMM - étude ExteNET

	Analyse exploratoire à 2 ans		Analyse exploratoire à 5 ans	
	nératinib (N=670)	placebo (N=664)	nératinib (N=670)	placebo (N=664)
Survie sans maladie incluant le carcinome canalaire in situ (DFS-DCIS)				
Patientes sans maladie invasive incluant le carcinome canalaire in situ (DFS-DCIS) (%)	95,3	90,0	90,6	84,8
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,45 [0,28 ; 0,71]		HR=0,55 [0,39 ; 0,77]	
Survie sans maladie à distance (DDFS)				
Patientes sans maladie à distance (DDFS) (%)	96,1	92,9	92,4	87,7
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,53 [0,31 ; 0,88]		HR=0,57 [0,39 ; 0,83]	
Temps jusqu'à rechute à distance (TTDR)				
Patientes sans rechute à distance (TTDR) (%)	96,3	93,3	92,6	88,2
Hazard Ratio [IC _{95%}]	HR=0,53 [0,30 ; 0,89]		HR=0,58 [0,39 ; 0,85]	
Incidence de rechute au niveau du système nerveux central (SNC)				
Incidence cumulée de rechute au niveau du SNC (%)	0,34	1,01	0,69	2,09

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude ExteNET réalisée en double-aveugle, la qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique du cancer du sein : le questionnaire FACT-B ainsi que d'un questionnaire de qualité de vie générale : le questionnaire EQ-5D. L'évaluation a été réalisée auprès des patientes au cours des 12 mois de traitement : à l'inclusion puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois. Un total de 2 346 (82,6%) patientes ont rempli au moins un questionnaire.

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de phase III ExteNET

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 2 816 patientes (1 408 patientes dans chaque groupe). La durée médiane d'exposition au traitement a été d'environ 1 an : 11,6 mois dans le groupe nératinib et 11,8 mois dans le groupe placebo. L'analyse de la tolérance a porté sur les événements indésirables rapportés jusqu'à 28 jours après la dernière dose de traitement administré.

Au total 16,5% (464/2816) des patientes de l'étude ont rapporté des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement : 27,6% (388/1408) dans le groupe nératinib versus 5,4% (76/1408) dans le groupe placebo. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient principalement des affections gastro-intestinales avec en premier lieu la diarrhée ayant entraîné un arrêt du

traitement chez 237 (16,8%) patientes du groupe nératinib versus 3 (0,2%) patientes du groupe placebo.

La fréquence des événements indésirables de grades 3 ou 4 a été de 49,7% (700/1408) dans le groupe nératinib versus 13,1% (184/1408) dans le groupe placebo. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été : la diarrhée (39,9% dans le groupe nératinib versus 1,6% dans le groupe placebo), les vomissements (3,3% dans le groupe nératinib versus 0,4% dans le groupe placebo) et les nausées (1,8% dans le groupe nératinib versus 0,1% dans le groupe placebo).

Les événements indésirables graves ont été rapportés à des incidences proches dans les deux groupes de traitement : 7,3% dans le groupe nératinib et 6,0% dans le groupe placebo. La diarrhée a été l’EI grave les plus fréquemment signalé : 22 (1,6%) patientes dans le groupe nératinib et 1 (0,1%) patiente dans le groupe placebo. La déshydratation a été rapportée comme un EI grave chez 9 (0,6%) patientes du groupe nératinib et 1 patiente du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10 % des patientes dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : EI les plus fréquents - étude ExteNET (population de tolérance)

	Groupe nératinib (N = 1408)	Groupe placebo (N = 1408)
Total EI	1387 (98,5)	1240 (88,1)
Diarrhées	1343 (95,4)	499 (35,4)
Nausées	605 (43,0)	303 (21,5)
Fatigue	382 (27,1)	283 (20,1)
Vomissements	369 (26,2)	113 (8,0)
Douleur abdominal	340 (24,1)	144 (10,2)
Céphalées	278 (19,7)	275 (19,5)
Douleurs abdominales supérieures	212 (15,1)	96 (6,8)
Éruptions cutanées	211 (15,0)	100 (7,1)
Diminution de l'appétit	170 (12,1)	40 (2,8)
Spasmes musculaires	159 (11,3)	45 (3,2)
Vertiges	146 (10,4)	128 (9,1)

Deux décès survenus dans le groupe nératinib ont été considérés comme consécutif à un événement indésirable lié au traitement de l'étude : le premier, survenu 295 jours après la 1^{ère} administration du nératinib, a été attribué à une leucémie myéloïde aiguë, et le second a été attribuée à une métastase au niveau des méninges.

S'agissant des événements d'intérêt particulier (groupe nératinib versus placebo) :

- **Diarrhées** : 95,4% versus 35,4%

La diarrhée constitue l’EI le plus fréquemment rapporté dans l'étude. Cet EI a été de grade 3 chez 39,8% des patientes du groupe nératinib versus 1,6% dans le groupe placebo, et chez une patiente du groupe nératinib, il a été de grade 4. Ces événements ont conduit, dans le groupe nératinib, à un arrêt temporaire du traitement (33,9%), à une réduction de la dose (26,4%), ou à un arrêt définitif du traitement (16,8%) et pour 20 patientes (1,4%) à une hospitalisation. Une hydratation intraveineuse a été nécessaire chez 21 patientes (1,5%) traitées par nératinib. Un médicament antidiarrhéique (le plus souvent le loperamide) a été pris par 91,6% des patientes du groupe nératinib et 43,5% des patientes du groupe placebo. L'incidence importante des diarrhées a été principalement marquée au premier mois de traitement (93% au premier mois puis entre 60,5% et 42,4% pour la suite du traitement). Dans le groupe nératinib, la durée médiane par épisode de diarrhée a été de 2 jours, la durée cumulée médiane des épisodes de diarrhée par patient quel que soit le grade a été de 59 jours et la durée cumulée médiane des épisodes de diarrhée de grade 3 ou plus par patient a été de 5 jours.

- **Hépatotoxicité** : 12,4% versus 6,6%

Des cas d'hépatotoxicité de grade ≥ 3 ont été rapportés au cours de l'étude (1,8% versus 0,6%). L'augmentation des enzymes hépatiques est un EI ayant entraîné une suspension de dose chez 31 patientes (2,2%) du groupe nératinib versus 4 patientes (0,3%) du groupe placebo

- **Stomatite** : 10,8% versus 3,2%.

7.3.1.2 Etude de phase II CONTROL

L'étude CONTROL est une étude de phase II multicentrique, prospective, en ouvert, non comparative, qui avait pour objectif d'évaluer la fréquence et la sévérité des diarrhées chez des patients présentant un cancer du sein précoce HER2+ traités par nératinib lorsqu'il est administré avec une prophylaxie systématique par lopéramide, après un traitement antérieur à base de trastuzumab terminé moins d'un an avant l'entrée dans l'étude. Les patientes devaient avoir un adénocarcinome primaire du sein de stade I à IIIc confirmé histologiquement et le statut des récepteurs hormonaux pouvait être RH+ ou RH-.

Au total, 441 patientes ont été randomisées dans 4 cohortes distinctes :

- prophylaxie par lopéramide : n = 137,
- prophylaxie intensive par lopéramide + budésonide : n = 64
- prophylaxie intensive par lopéramide + colestipol : n = 136
- prophylaxie selon les besoins par colestipol + lopéramide à la demande : n = 104

Pour les deux premières cohortes, le traitement prophylactique devait être pris tous les jours pendant les deux premiers mois de traitement puis selon les besoins jusqu'à la fin du traitement par nératinib. Dans les deux dernières cohortes, il devait être pris tous les jours pendant le premier mois de traitement puis selon les besoins jusqu'à la fin du traitement par nératinib.

Les résultats finaux des cohortes lopéramide et lopéramide + budésonide et les résultats intermédiaires des cohortes lopéramide + colestipol et lopéramide à la demande + colestipol ont été déposés par le laboratoire.

Au total, 83,9% (370/441) des patientes de l'étude ont présenté des diarrhées. Dans la cohorte lopéramide, 79,6% (109/137) des patientes ont présenté des diarrhées et 20,4% (28/137) des patientes de la cohorte ont arrêté le traitement par nératinib à cause de la diarrhée.

L'incidence des diarrhées de grade 3 a été de 26,5% (117/441) dans l'étude et plus particulièrement de :

- 30,7% dans la cohorte lopéramide,
- 28,1% dans la cohorte prophylaxie intensive lopéramide + budésonide,
- 19,9% dans la cohorte prophylaxie intensive lopéramide + colestipol,
- 28,8% dans la cohorte colestipol + lopéramide selon les besoins.

Aucune patiente de l'étude n'a présenté de diarrhée de grade 4.

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

Tableau 6 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR NERLYNX 2018 v. 0.9

Risques importants identifiés	- Toxicité gastrointestinale (diarrhée et stomatite)
	- Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	- Toxicité pulmonaire (pneumopathie interstitielle)
	- Cardiotoxicité (fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée)
	- Toxicité de la reproduction et du développement
Informations manquantes	- Patients pédiatriques
	- Patients âgés
	- Femme enceinte ou allaitante
	- Patients présentant des troubles hépatiques
	- Patients présentant des troubles rénaux
	- Patients présentant des troubles cardio-vasculaires
	- Patients immuno-déprimés
- Patients ayant une maladie de sévérité différente des critères d'inclusion dans l'étude clinique	

Les risques importants potentiels de cardiotoxicité (dysfonction ventriculaire gauche) et de toxicité pulmonaire (pneumopathie interstitielle) ont été associés à l'inhibition de HER2. L'incidence dans l'étude ExteNET d'un trouble cardiaque quel qu'il soit a été de 0,3% dans le groupe nératinib versus 0,7% dans le groupe placebo. L'incidence d'une dysfonction ventriculaire gauche a été de 0,1% dans les deux groupes. L'incidence d'un trouble pulmonaire dans l'étude a été de 0,3% dans les deux groupes.

7.3.3 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP.

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus étaient les suivants : diarrhée (93,6 %), nausée (42,5 %), fatigue (27,3 %), vomissements (26,8 %), douleurs abdominales (22,7 %), éruption cutanée (15,4 %), perte d'appétit (13,7 %), douleurs abdominales supérieures (13,2 %), stomatite (11,2 %) et spasmes musculaires (10,0 %).

Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquents étaient les suivants : diarrhée (grade 3, 36,9 % et grade 4, 0,2 %) et vomissements (grade 3, 3,4 % et grade 4, 0,1 %).

Les effets indésirables rapportés comme graves comprenaient les suivants : diarrhée (1,9 %), vomissements (1,3 %), déshydratation (1,1 %), nausée (0,5 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (0,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (0,4 %), douleurs abdominales (0,3 %), fatigue (0,3 %) et perte d'appétit (0,2 %). »

Les informations ci-dessous concernent les « Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP au sujet de la diarrhée.

« Diarrhée

Des cas de diarrhée ont été rapportés pendant le traitement par Nerlynx (voir les rubriques 4.2 et 4.8 du RCP). Cette diarrhée peut être sévère et être associée à une déshydratation.

Elle survient généralement au début, pendant la première ou la deuxième semaine de traitement par Nerlynx, et peut être récurrente.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent débiter un traitement prophylactique par un médicament anti-diarrhéique avec leur première dose de Nerlynx et qu'ils devront continuer de prendre ce médicament anti-diarrhéique régulièrement pendant une période de un à deux mois à compter de l'instauration du traitement par Nerlynx, pour parvenir à une à deux selles par jour. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NERLYNX (nératinib) concerne le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce RH+/HER2+ ayant terminé un traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an. Cette indication de NERLYNX (nératinib) a été validée par son AMM en 2018 sur la base de résultats d'efficacité dans une sous-population définie *a posteriori* de l'étude pivot de phase III (ExteNET). Cette étude en double aveugle, randomisée versus placebo, avait pour objectif principal de démontrer la supériorité du nératinib en comparaison au placebo en termes de survie sans maladie invasive (iDFS) chez les patientes ayant un cancer du sein précoce HER2+ (RH+ ou RH-) à la suite d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab (dans les 2 ans après la fin du traitement par trastuzumab révisé à 1 an suite à l'amendement 3). Il est à noter qu'une position divergente a été exprimée par plusieurs pays au sein du CHMP⁹ concernant l'avis positif octroyé dans cette indication. Cette position divergente conclut qu'il n'est pas établi que les bénéfices du nératinib compensent ses risques dans la mesure où le bénéfice en iDFS n'a pas été démontré avec un degré de certitude satisfaisant et que la toxicité gastro-intestinale du produit, bien que réversible à l'arrêt du traitement, est significative (cf. EPAR¹⁰). A noter que les résultats finaux de survie globale présentés dans ce document n'étaient pas encore disponibles à la date de l'avis du CHMP.

⁹ CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

¹⁰ EMA (European Medicines Agency), EPAR du 13 juillet 2018 relatif à NERLYNX, page 169

► Efficacité

Au total, 2 840 patientes (1 420 patientes dans chacun des deux groupes) ont été randomisées dans l'étude ExteNET pour recevoir un traitement par nératinib ou placebo une fois par jour (6 comprimés de 40 mg) pendant un an. Les patientes (population ITT) d'âge médian de 52 ans avaient un cancer du sein HER2+ (tel que confirmé localement par un test), hormonodépendant dans environ la moitié des cas (RH+ : 57% et RH- : 43%), de stade I (environ 10%), II (environ 40%) ou III (environ 30%), avec une atteinte ganglionnaire pour 76,4% d'entre elles et avaient toutes précédemment reçu un traitement adjuvant à base de trastuzumab. La commission relève la variabilité importante entre les patientes en termes de délai entre la fin du traitement par trastuzumab et l'entrée dans l'étude (min : 0,2 mois ; max : 40,6 mois ; médiane : 4,5 mois ; moyenne : 7 mois ; écart-type : 6,5 mois).

Au cours de l'étude, le protocole a subi de multiples et importants amendements. Notamment, à partir du 3^{ème} amendement, les critères d'inclusion ont restreint le recrutement aux patientes ayant un cancer avec atteinte ganglionnaire, n'ayant pas eu une réponse histologique complète en cas de traitement néoadjuvant (soit des patientes à plus haut risque de récurrence) et le traitement par trastuzumab devait avoir été terminé moins d'un an auparavant. Ces nouveaux critères d'inclusion ont permis de définir la sous-population ITT amendée (aITT) constituée de 1 873 patientes (66% de l'effectif total randomisé dans l'étude).

Après un premier avis négatif du CHMP pour l'octroi d'une AMM chez les patientes à haut risque de récurrence (avec atteinte ganglionnaire et dont le traitement par trastuzumab avait été terminé moins d'un an auparavant), l'AMM a finalement été octroyée dans une sous-population définie *a posteriori* de l'étude, à savoir les patientes ayant un cancer RH+ dont le traitement par trastuzumab avait été terminé moins d'un an auparavant. Cette sous-population était constituée de 1 334 patientes (47% de l'effectif total randomisé dans l'étude) : 670 patientes dans le groupe nératinib et 664 patientes dans le groupe placebo. Aucune analyse n'avait été prévue *a priori* dans cette sous-population, les résultats issus des analyses *post-hoc* sont donc descriptifs.

L'analyse principale réalisée dans la population ITT 2 ans après la randomisation a permis de démontrer la supériorité du nératinib par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive (iDFS, critère de jugement principal). Le taux de survie sans maladie invasive à 2 ans a été estimé à 94,2% dans le groupe nératinib versus 91,9% dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 2,3% ; HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,90] ; p=0,004, inférieur au seuil $\alpha=0,0025$.

En revanche, la supériorité du nératinib par rapport au placebo n'a pas été démontrée en termes de survie globale (SG, critère de jugement secondaire hiérarchisé). Lors de l'analyse finale dans la population ITT, après un suivi médian de 8,06 ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes : le taux de survie globale à 9 ans a été estimé à 89,1% dans le groupe nératinib versus 88,7% dans le groupe placebo ; HR = 0,95 ; IC_{95%} [0,75 ; 1,21] ; NS.

Les résultats descriptifs issus des analyses exploratoires sans gestion du risque alpha lié à la multiplicité des tests ont été comme suit.

Concernant l'iDFS :

- Une analyse exploratoire de suivi à 5 ans a été réalisée chez les patientes randomisées ayant à nouveau donné leur consentement pour cette analyse, ce qui a été le cas pour 74,5% d'entre elles. Cette analyse a suggéré un maintien de l'efficacité du nératinib. Le taux de survie sans maladie invasive à 5 ans dans la population ITT a été estimé à 90,2% dans le groupe nératinib versus 87,7% dans le groupe placebo.
- Dans la sous-population définie par l'indication de l'AMM (*post-hoc*), les analyses exploratoires ont estimé un taux de survie sans maladie invasive à 2 ans à 95,3% dans le groupe nératinib versus 90,8% dans le groupe placebo et un taux de survie sans maladie invasive à 5 ans à 90,8% dans le groupe nératinib versus 85,7% dans le groupe placebo.

Concernant la survie globale, dans la sous-population définie par l'indication de l'AMM (*post-hoc*), l'analyse exploratoire a suggéré un taux de survie globale à 9 ans de 89,2% dans le groupe nératinib versus 88,3% dans le groupe placebo.

Par ailleurs, dans la population ITT, les résultats de l'analyse exploratoire de la survie sans récurrence à distance (DDFS, critère de jugement secondaire exploratoire) n'ont pas permis de soutenir le résultat de l'analyse principale de l'iDFS. Dans la sous-population retenue par l'AMM, ils ont suggéré

un allongement de la survie sans récurrence à distance dans le groupe nélatinib par rapport au groupe placebo.

Dans cette étude, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie. Ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

► Tolérance

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été plus importante dans le groupe nélatinib en comparaison au groupe placebo : 27,6% versus 5,4%, respectivement. Il en a été de même pour les événements indésirables de grade 3 ou 4 : 49,7% versus 13,1%, respectivement.

La diarrhée, rapportée chez 95,4% des patientes du groupe nélatinib versus 35,4% des patientes du groupe placebo, a été l'EI ayant été le plus fréquemment rapporté parmi l'ensemble des EI rapportés. L'incidence des diarrhées de grade 3 a été de 39,8% dans le groupe nélatinib versus 1,6% dans le groupe placebo. Cet EI est un risque important identifié du PGR et a fréquemment (16,8% dans le groupe nélatinib) conduit à l'arrêt du traitement et rarement (environ 1,5%) à une hospitalisation avec mise en place d'une hydratation intraveineuse. Un traitement anti-diarrhéique prophylactique est recommandé dans le RCP du produit pendant 1 à 2 mois à compter de l'instauration du traitement par nélatinib. Malgré la mise en place systématique d'un traitement prophylactique antidiarrhéique, 79,6% des patientes de l'étude CONTROL traitées par l'opéramide les 2 premiers mois de traitement ont eu des diarrhées, 30,7% ont eu des diarrhées de grade 3 et 20,4% ont arrêté le traitement par nélatinib à cause des diarrhées.

Des cas d'hépatotoxicité (12,4% versus 6,6%) ont également été rapportés et sont un risque important identifié de NERLYNX (nélatinib).

► Discussion

Il convient de noter les limites suivantes :

- Les données d'efficacité à l'appui de la demande d'inscription dans l'indication validée par l'AMM sont issues d'analyses *post-hoc* réalisées sur la base des seuls résultats observés et combinant les résultats de deux sous-groupes de l'étude (RH+ et fin du traitement adjuvant par trastuzumab dans l'année) n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses. A noter également que les multiples analyses réalisées dans l'étude (globalement et par sous-groupe), sur des populations différentes (ITT, ITT amendée et population de l'AMM) ne prennent pas en compte l'inflation du risque alpha ainsi généré. Concernant le sous-groupe des patientes qui ont fini le traitement adjuvant par trastuzumab dans l'année, la randomisation n'a pas été stratifiée sur ce facteur. De ce fait, la comparabilité initiale des groupes de randomisation comparés dans ce sous-groupe n'est pas assurée, ce qui introduit un potentiel biais de sélection. Ainsi, l'inflation du risque alpha liée aux multiples analyses réalisées et l'absence de comparabilité initiale des groupes de randomisation ne permet pas une interprétation des résultats observés avec un niveau de preuve suffisant sur cette sous-population définie par l'AMM. Globalement, les exigences méthodologiques habituellement requises par la Commission pour évaluer l'intérêt thérapeutique du produit dans l'indication concernée ne sont pas remplies.
- L'efficacité a été évaluée sur un critère de jugement principal considéré cliniquement pertinent, l'iDFS. Néanmoins, dans cette étude, la Commission souligne l'absence de corrélation entre les résultats sur ce critère et ceux sur la survie globale (dans la population ITT, la supériorité du nélatinib démontrée en termes d'iDFS n'a pas été confirmée en termes de survie globale à 9 ans).
- La commission souligne la tolérance médiocre du produit (avec en particulier une toxicité gastro-intestinale importante) qu'elle considère d'autant plus limitante qu'il s'agit d'un traitement adjuvant prolongé. Elle note également que la survenue de diarrhées de grade 3 (équivalentes à une augmentation de plus de 7 selles par jour par rapport à la situation habituelle ou incontinence selon l'OMS) peut constituer un frein à une vie sociale.

Au total, dans la population de l'AMM (correspondant à une sous-population de l'étude), les résultats sont issus d'analyses exploratoires *post-hoc* dont les limites méthodologiques majeures ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité du traitement adjuvant prolongé par NERLYNX

(nélatinib) avec un niveau de preuve suffisant. Ces résultats n'ont pu que suggérer un allongement de la survie sans maladie invasive en comparaison au placebo, mais sans impact démontré sur la survie globale après un suivi médian de 8 ans, et au prix d'une toxicité gastro-intestinale importante marquée par des diarrhées quasi-systématiques et potentiellement graves. Les données sur la qualité de vie n'ont également pas de valeur démonstrative compte tenu des réserves méthodologiques (absence de gestion de la multiplicité des analyses). En l'état actuel du dossier, l'impact de NERLYNX (nélatinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est donc pas démontré.

En conséquence, NERLYNX (nélatinib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié dans le traitement du cancer du sein précoce RH+/HER2+.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus dans la population définie par l'AMM, le niveau de preuve des résultats d'efficacité observés est insuffisant et d'autres études sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet de NERLYNX (nélatinib) et sa place dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+/HER2+.

07.5 Programme d'études

► Dans l'indication faisant l'objet du présent avis

Quatre études (dont le promoteur est Puma Biotechnology) évaluant la tolérance du nélatinib dans l'indication du présent avis sont en cours ou programmées :

- PUMA-NER-6201 ou CONTROL : étude de phase II, ouverte, interventionnelle est en cours afin d'évaluer la tolérance d'un traitement par nélatinib associé à une prophylaxie anti-diarrhéique. Le rapport final est prévu pour Q1 2021. Les résultats intermédiaires de cette étude ont été présentés dans le présent avis.
- PUMA-NER-6202, PUMA-NER-7402 et PUMA-NER-7403 : Trois études sont planifiées dans le cadre des activités obligatoires de pharmacovigilance. Elles ont notamment pour objectif d'évaluer la toxicité gastro-intestinale (incidence, sévérité et durée des diarrhées) et la qualité de vie des patients présentant un cancer du sein précoce HER2+ traité par nélatinib. Leur protocole est en cours de discussion avec l'EMA.

► Dans d'autres indications

- Une étude (étude NALA, NCT01808573) évaluant l'association nélatinib + capécitabine dans le cancer du sein HER2 positif métastatique en 3^{ème} ligne ou plus est terminée depuis décembre 2019.
- Une étude basket (SUMMIT, NCT01953926) est en cours dans les tumeurs solides présentant une mutation ERBB/HER ou surexprimant EGFR.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, toutefois ils sont systématiquement associés, de façon séquentielle ou concomitante, à un traitement par trastuzumab. La durée recommandée du traitement adjuvant par trastuzumab est de 12 mois. Récemment, le trastuzumab emtansine (KADCYLA) a obtenu une extension d'indication le 16/12/2019 dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression de HER2 chez des patients présentant une maladie résiduelle invasive au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques et après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. L'évaluation de KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans cette indication est en cours d'évaluation par la commission.

On note également qu'un autre anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2, le pertuzumab (PERJETA) dispose notamment d'une AMM en situation néoadjuvante et/ou adjuvante d'un cancer du sein précoce HER2+, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie. Toutefois, la Commission de la transparence a considéré dans ses avis du 06/07/2016 et du 05/06/2019 que PERJETA n'a de place ni en traitement néoadjuvant ni en traitement adjuvant avec un risque élevé de récurrence, dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2+ (SMR insuffisant).

Selon les recommandations européennes et américaines, un traitement adjuvant prolongé par nératinib pourra être envisagé chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+/RH+ à haut risque de récurrence et devra être accompagné d'une prise en charge appropriée de la diarrhée^{6,11}. En l'absence de données, ces recommandations précisent que l'efficacité et la toxicité du nératinib en traitement adjuvant prolongé ne sont pas connues chez les patientes précédemment traitées par trastuzumab + pertuzumab ou par trastuzumab emtansine.

Place de NERLYNX (nératinib) dans la stratégie thérapeutique :

Dans ce contexte de traitement adjuvant prolongé et considérant :

- l'absence de données robustes permettant de démontrer l'efficacité du nératinib et d'en évaluer la quantité d'effet avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM,
- les seules données disponibles dans l'indication de l'AMM issues d'analyses exploratoires *post-hoc* sur un sous-groupe de patientes de l'étude ExteNET, sans contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement,
- du profil de tolérance médiocre du nératinib avec un surcroît d'événements indésirables de grade 3 ou 4 (49,7% versus 13,1%) marqué par une toxicité gastro-intestinale importante (diarrhée : 95,4% versus 35,4% ; diarrhées de grade 3 : 39,8% versus 1,6%) ainsi que par une hépatotoxicité,

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer – Version 1.2020

la commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, NERLYNX (nélatinib) n'a pas de place dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein précoce RH+/HER2+ est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein avec amplification ou surexpression du récepteur HER2 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en raison du niveau de preuve insuffisant pour démontrer l'efficacité du nélatinib dans l'indication de l'AMM, et de son profil de tolérance médiocre marqué par une toxicité gastro-intestinale importante et une hépatotoxicité.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour prolonger un traitement adjuvant.
- ▶ Considérant le niveau de preuve insuffisant des données d'efficacité et la toxicité significative du nélatinib, la commission considère que NERLYNX (nélatinib) n'a pas de place dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an (cf. 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Malgré :

- la gravité et l'incidence du cancer du sein précoce RH+/HER2+,
- le besoin médical considéré comme partiellement couvert,

et compte tenu :

- de l'absence de réponse au besoin identifié en l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée robustes sur la qualité de vie,

NERLYNX (nélatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

010 AUTRE RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

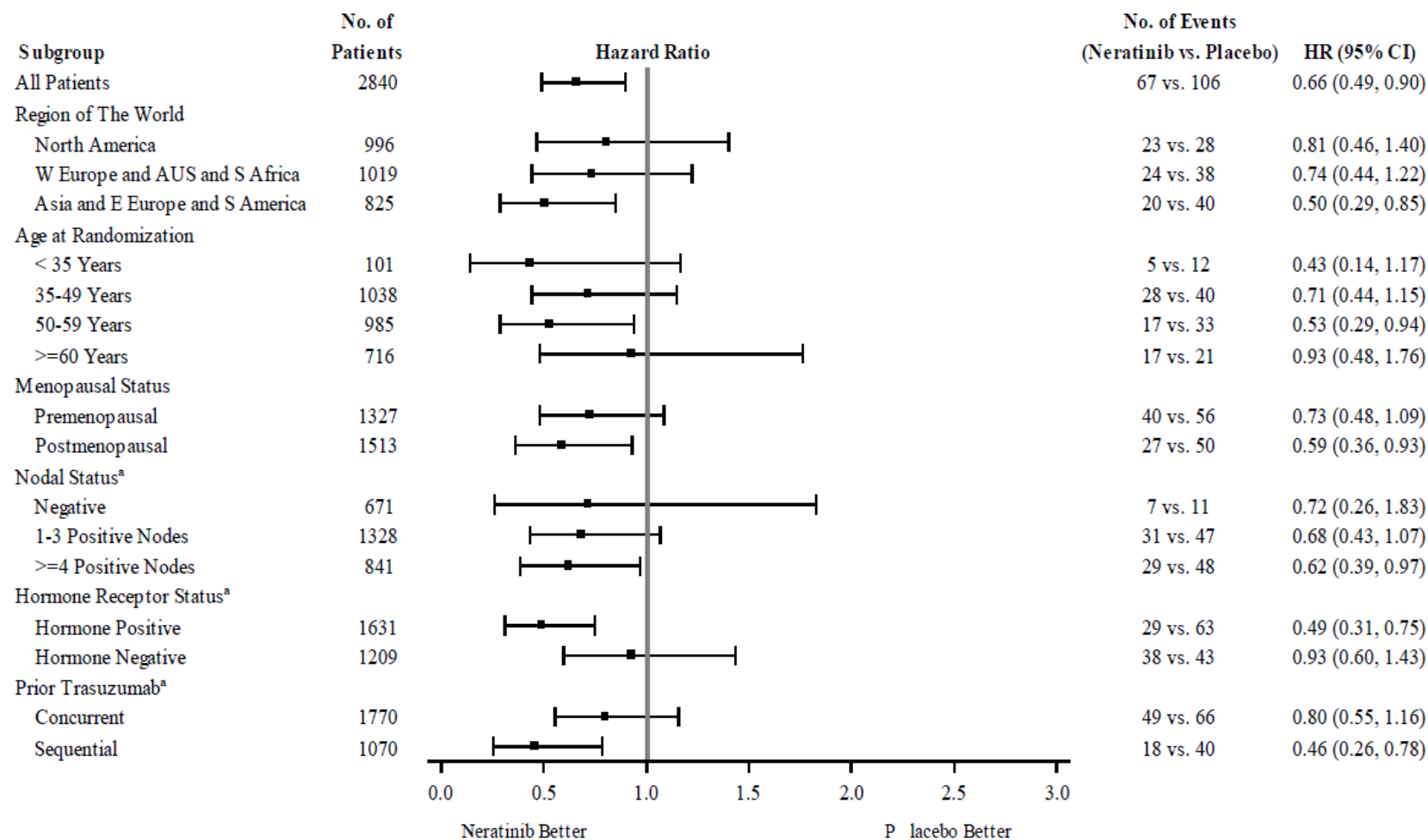
► Conditionnement

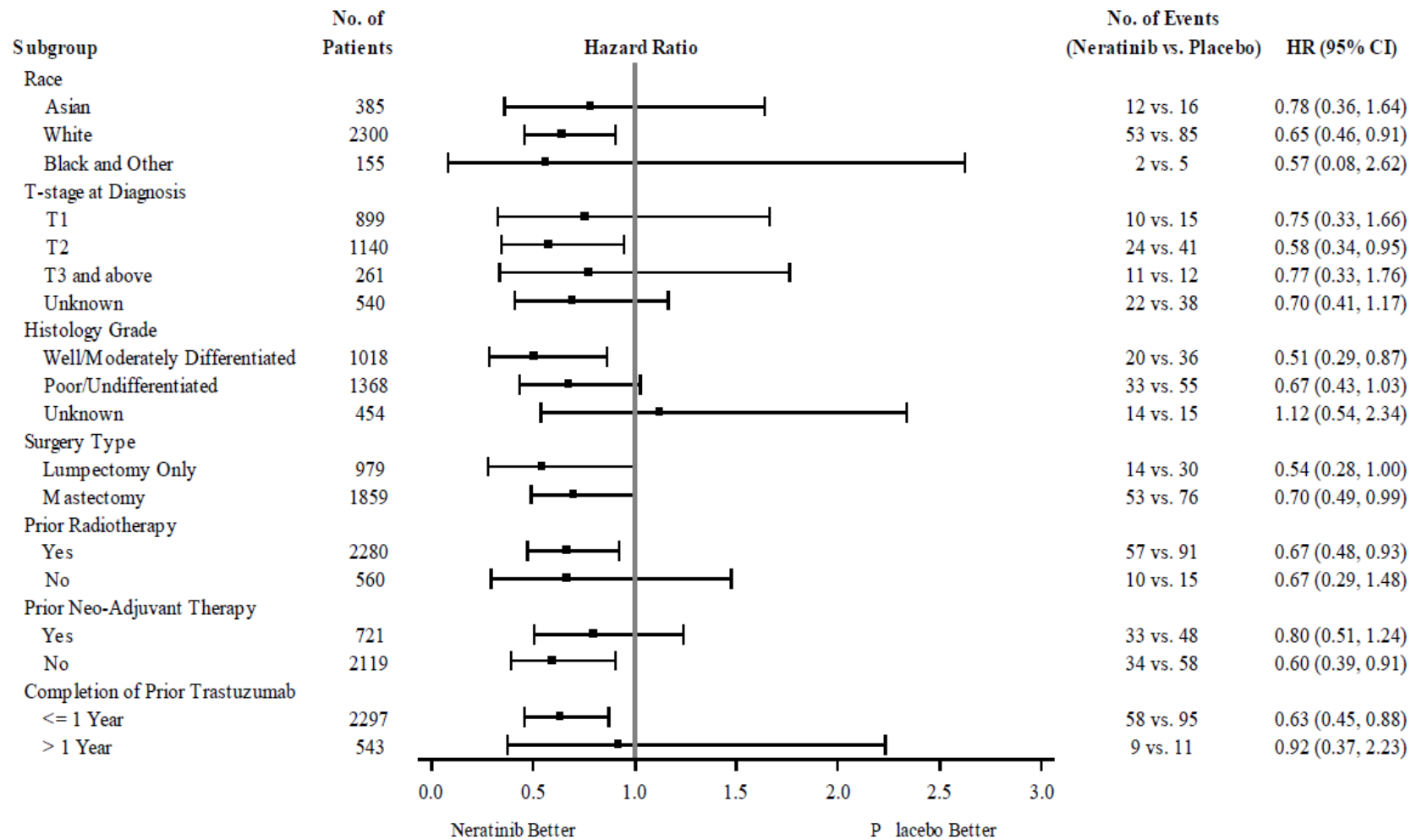
A raison d'une posologie de six comprimés par jour, le conditionnement par flacon de 180 comprimés contient le total des comprimés nécessaires pour un traitement mensuel. Il est donc adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui – Association Patients en Réseau
Présentations concernées	<u>NERLYNX 40 mg, comprimé pelliculé</u> 1 flacon de 180 comprimés pelliculés (CIP : 34009 301 944 9 2)
Demandeur	PIERRE FABRE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 31/08/2018 Ce médicament fait l'objet d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Code ATC	L01XE45

Annexe 1 : Forest Plot des analyses en sous-groupes de l'iDFS à 2 ans – population ITT





Annexe 2 : Forest Plot des analyses en sous-groupes de la survie globale à 9 ans – population ITT

