

NERLYNX^{MC} – Cancer du sein précoce

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Nerlynx

Dénomination commune : Nératinib (maléate de)

Fabricant : Knight

Forme : Comprimé

Teneur : 40 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Nerlynx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

À l'intention du public

Le nératinib (Nerlynx^{MC}) est un médicament utilisé pour le traitement du cancer du sein précoce et surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2). La surexpression du HER2 est présente chez 15 à 25 % des patientes atteintes de cancer du sein. Chez ces personnes, le risque de récurrence et de mortalité est plus élevé que chez celles dont le cancer ne présente pas cette caractéristique. Le traitement actuel consiste en une combinaison d'options parmi les suivantes : une chirurgie, une chimiothérapie, un médicament ciblant le HER2 ou de la radiothérapie. Une hormonothérapie peut s'ajouter si le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux (RH+). Le but de ce traitement est d'éliminer toute trace de la maladie et d'augmenter les chances de guérison.

L'efficacité et les effets indésirables du nératinib ont été évalués dans une étude de bonne qualité, qui a pour but de comparer ce médicament à un placebo, tous deux administrés pendant une année à la suite du trastuzumab (Herceptin^{MC}), un médicament ciblant également le HER2. Actuellement, lorsque les patientes ont achevé le traitement au trastuzumab, elles ne reçoivent pas d'autre thérapie ciblée. Dans la population totale de l'étude, les résultats montrent que le nératinib diminue modestement le risque de récurrence de la maladie. De plus, selon les données disponibles, on ne sait pas si le nératinib prolonge la vie. Par ailleurs, ce médicament cause fréquemment des diarrhées sévères, mais qui peuvent être partiellement contrôlées par des médicaments appropriés. Finalement, le nombre de patientes admissibles au traitement et qui pourraient être traitées au Québec est relativement faible en raison de l'évolution récente des options de traitement.

L'indication à évaluer cible un sous-groupe de patientes de cette étude pour lequel le bénéfice pourrait être plus important. Il s'agit des patientes dont le cancer est RH+ et qui ont achevé le traitement au trastuzumab depuis moins de 12 mois. L'INESSS juge que les données évaluées sont trop incertaines pour démontrer des bienfaits supplémentaires de ce traitement dans le sous-groupe de patientes visées par l'indication. De plus, il est préoccupé par les diarrhées graves qu'il peut

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

provoquer. En conséquence, il considère que le nératinib ne comble pas le besoin d'une thérapie bien tolérée qui réduit le risque de récurrence et prolonge la vie.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du nératinib n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi n'ont pas été évalués. Ceux-ci sont la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé d'inscrire ce médicament sur la liste, ainsi que l'opportunité de l'inscrire au regard de l'objet du régime général.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nératinib est un inhibiteur irréversible des tyrosines kinases associées aux portions intracellulaires des récepteurs transmembranaires HER1, HER2 et HER4. Il inhibe la phosphorylation de HER1 et HER2 ainsi que les voies de signalisation sous-jacentes menant à l'arrêt du cycle cellulaire et de la prolifération des cellules tumorales. Ce médicament s'administre par voie orale. Il est indiqué « pour le traitement adjuvant prolongé des femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce à récepteurs hormonaux positifs avec surexpression/amplification de HER2 dans l'année suivant la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab ». Il s'agit de la première évaluation de Nerlynx^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de son avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 33 en mourra. En 2019, il est estimé qu'environ 6 600 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués et que 1 300 décéderont des suites de cette maladie au Québec. La surexpression du récepteur HER2 est présente chez 15 à 25 % des patientes ayant un cancer du sein invasif (Maurer 2018). Bien qu'elle soit prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs du HER2, elle demeure associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récurrence plus élevés, à des métastases au système nerveux central plus fréquentes et à un pronostic de survie plus sombre (Vrbic 2013, Maurer). Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic tandis qu'un cancer sensible aux manipulations hormonales (positif pour les récepteurs hormonaux [RH+]) confère généralement un meilleur pronostic (Cianfrocca 2004). Cependant, l'amplification de HER2 peut entraîner une résistance ou une réponse sous-optimale à l'hormonothérapie. Par ailleurs, l'activation des voies de signalisation impliquant les récepteurs hormonaux peut entraîner une résistance à la thérapie ciblée contre le HER2. Ce phénomène est nommé *cross-talk* (Baselga 2017).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

Selon certaines caractéristiques de la maladie, le traitement pharmacologique du cancer du sein précoce HER2+ peut être amorcé avant ou après la chirurgie, soit en néoadjuvant ou en adjuvant. Les patientes à plus haut risque de récurrence reçoivent généralement un traitement néoadjuvant dont l'objectif thérapeutique initial est la réponse pathologique complète (RCp), un marqueur informant sur le pronostic. Celui-ci consiste généralement en un régime de chimiothérapie à base d'une anthracycline ou d'une taxane pendant quelques mois. À ce traitement s'ajoute une thérapie ciblée inhibant le HER2, le trastuzumab, pendant un an au total. Ce médicament peut être remplacé par du trastuzumab emtansine (Kadcyla^{MC}) après la chirurgie, dans certains cas (von Minckwitz 2019). Compte tenu du fait que ce dernier n'a pas été évalué par l'INESSS et qu'il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, cette utilisation se fait suivant l'approbation par les comités de convenance de certains centres. Dans le cas où le cancer est sensible aux manipulations hormonales, une hormonothérapie d'une durée minimale de cinq ans est ajoutée. Malgré les traitements, jusqu'à 25 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+ ont une récurrence locorégionale ou progressent vers une maladie métastatique (Perez 2014, Cameron 2017, Slamon 2011).

Besoin de santé

La majorité des patientes ayant un cancer du sein précoce obtiendront une guérison grâce aux traitements et pourront reprendre leurs activités. Néanmoins, chez certaines, une récurrence à distance peut survenir. Cela est préoccupant, car bien qu'il existe des traitements à ce stade, leur visée est palliative. Parmi les récurrences à distance, notons la récurrence cérébrale dont la survie associée est de courte durée. L'évolution vers la maladie métastatique nuit grandement à la qualité de vie. Certaines tumeurs, en particulier celles exprimant plus faiblement le HER2 ou qui ont d'autres voies de signalisation telles que des récepteurs hormonaux positifs, pourraient répondre plus lentement ou de manière incomplète à une thérapie inhibant ces voies de signalisation. Cette mauvaise réponse peut se traduire cliniquement par une RCp non atteinte suivant un traitement néoadjuvant et un risque de récurrence accru. Des thérapies adjuvantes plus efficaces pour réduire la survenue de récurrences, qui permettraient de prolonger la vie et qui seraient bien tolérées, pourraient répondre à un besoin de santé non comblé.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ExteNET (Chan 2016), complétée d'une mise à jour (Martin 2017), d'une analyse exploratoire de sous-groupes (Gnant 2017) et des données de qualité de vie (Delalogue 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ExteNET est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du neratinib à celles d'un placebo, à la suite d'un traitement standard pour le cancer du sein précoce HER2+ n'ayant pas récidivé. Cette étude a été réalisée sur 2 840 sujets. Les patientes devaient présenter un cancer de stade I à III et une atteinte ganglionnaire ou, en l'absence d'une telle atteinte, une tumeur supérieure à 1 cm. Les patientes devaient avoir achevé un traitement adjuvant au trastuzumab depuis un maximum de deux ans et ne devaient pas avoir reçu pour leur cancer du sein un médicament ciblant le HER1 ou le HER2 autre que ce dernier. Les patientes ayant atteint une RCp suivant un traitement néoadjuvant étaient exclues. L'indice fonctionnel selon l'ECOG devait être de 0 ou 1. Une stratification a été réalisée selon trois facteurs : les récepteurs hormonaux (positifs ou négatifs), le niveau d'atteinte ganglionnaire (0, 1 à 3 ou ≥ 4 ganglions

| |
|---|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). |
|---|

atteints) et l'administration du trastuzumab (concomitante ou séquentielle avec la chimiothérapie). Les patientes ont été réparties pour recevoir le nératinib à une dose de 240 mg une fois par jour ou un placebo sur une durée d'un an. Le traitement était cessé dans le cas d'une récurrence, de l'apparition d'un nouveau cancer du sein ou d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive (SSMI) à deux ans. Il s'agit d'un paramètre composé qui inclut la récurrence invasive ipsilatérale, contralatérale, locale/régionale, à distance ou le décès. Aucun ajustement du risque alpha pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation secondaires, ni analyse préplanifiée de sous-groupes n'était prévu. Plusieurs amendements au protocole ont eu lieu en cours d'étude avec ajustement du plan statistique dans certains cas. Parmi ceux-ci, notons les principaux changements suivants :

- Critères d'inclusion plus restreints pour cibler une population à plus haut risque de récurrence. Cet amendement est survenu lorsque 56 % du recrutement a eu lieu. La taille d'échantillon a été ajustée à la suite de cette modification. Cette population est ci-après nommée « population amendée ». Les critères sont les suivants :
 - patientes dont le cancer est de stade II ou III et qui ont une atteinte ganglionnaire;
 - patientes qui ont achevé le traitement au trastuzumab depuis 12 mois ou moins.
- Modification à deux reprises de la durée prévue du suivi. La dernière modification a nécessité l'obtention d'un nouveau consentement des sujets.
- Modification à deux reprises de la population incluse dans l'analyse du paramètre d'évaluation principal.

Une analyse de sensibilité a évalué la SSMI à cinq ans avec pour objectif d'évaluer la durabilité de l'effet. Les principaux résultats, à deux et cinq ans, sont présentés dans le tableau suivant.

| |
|---|
| Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). |
|---|

Principaux résultats de l'étude ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

| Paramètre d'efficacité ^{a,b} | Nélatinib | Placebo | Différence (Δ %) | RRI (IC95 %) et valeur p |
|---|-----------|---------|------------------|--------------------------------|
| POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (Nélatinib : n = 1 420, Placebo : n = 1 420) | | | | |
| SSMI à 2 ans ^c | 93,9 % | 91,6 % | 2,3 % | 0,67 (0,51 à 0,91), p = 0,0091 |
| SSMI à 2 ans ^d | 94,3 % | 91,7 % | 2,6 % | 0,68 (0,51 à 0,91), p = 0,009 |
| SSMI à 5 ans ^{d,f} | 90,2 % | 87,7 % | 2,5 % | 0,73 (0,57 à 0,92), p = 0,0083 |
| POPULATION AMENDÉE (NÉRATINIB : N = 938, PLACEBO : N = 935) ^e | | | | |
| SSMI à 2 ans ^c | 92,9 % | 89,8 % | 3,1 % | 0,66 (0,47 à 0,92), p = 0,013 |
| SSMI à 2 ans ^d | 93,1 % | 89,9 % | 3,2 % | 0,67 (0,48 à 0,93), p = 0,016 |
| SSMI à 5 ans ^{d,f} | 88,8 % | 85,1 % | 3,7 % | 0,70 (0,54 à 0,92), p = 0,010 |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; SSMI : Survie sans maladie invasive.

- a Résultats exprimés en pourcentage de patients n'ayant pas expérimenté d'événement, dérivé de l'estimateur de Kaplan-Meier.
- b La SSMI inclut la récurrence invasive ipsilatérale, contralatérale, locale/régionale, à distance ou le décès.
- c Au 7 juillet 2014.
- d Au 1^{er} mars 2017.
- e Analyse de sensibilité incluant seulement les patientes considérées comme étant à haut risque, c.-à-d. avec ganglions positifs, et qui avaient achevé le traitement au trastuzumab depuis ≤ 1 an.
- f Analyse de sensibilité.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée avec placebo et elle est de bonne qualité.
- Un biais d'attrition est possible puisque moins de sujets ont achevé le traitement dans le groupe nélatinib (61 %) que dans le groupe placebo (82 %), en raison d'une toxicité accrue. Cette observation limite la portée des résultats.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisque les patientes ne reçoivent pas de traitement ciblant le HER2 en pratique, une fois le traitement adjuvant au trastuzumab achevé. Toutefois, le pourcentage nettement plus élevé de diarrhées dans le groupe nélatinib a pu compromettre l'insu.
- Le paramètre d'évaluation principal, la SSMI, est un paramètre intermédiaire à la survie globale. Ce paramètre est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant, car un gain de survie globale objectif pour un traitement adjuvant du cancer du sein nécessiterait un suivi de longue durée. Bien que cette extrapolation semble plausible, la corrélation entre la SSMI et la survie globale pour la condition évaluée demeure controversée dans les écrits scientifiques (Fiteni 2016, Saad 2019). Conséquemment, la survie globale demeure un paramètre souhaitable pour l'évaluation de ce traitement adjuvant.
- Plusieurs amendements au protocole modifiant la population sur laquelle porte le paramètre d'évaluation principal, les critères d'inclusion et la durée du suivi génèrent une incertitude sur plusieurs résultats qui sont par conséquent considérés comme exploratoires. En raison de ces amendements significatifs, il est difficile de bien circonscrire la population à laquelle les résultats sont applicables.
- Vu l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires, à l'exception de la survie globale pour laquelle aucun résultat n'est actuellement disponible étant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

donné l'immaturation des données, tous les résultats concernant les autres paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme exploratoires.

- Cette étude inclut un nombre élevé de sujets. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets étaient bien répartis entre les groupes. La stratification a été effectuée selon des facteurs jugés pertinents. Très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et le pourcentage de déviations majeures au protocole est acceptable.
- Les caractéristiques de base des patientes sont globalement bien détaillées, à l'exception de la taille de la tumeur qui était inconnue pour 19 % des sujets. Les patientes sont d'un âge médian de 52 ans, 53 % sont postménopausées, 77 % ont une atteinte ganglionnaire et 57 % ont une tumeur RH+. La durée de traitement par le trastuzumab est d'environ 11,5 mois. La population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec. Le pourcentage de patients avec ganglions positifs est élevé, mais représentatif de la population qui serait traitée au Québec, selon les cliniciens. Toutefois, la proportion de patientes traitées en néoadjuvant serait plus élevée que celle observée dans l'étude (25 %). Il en résulte que peu de patientes seraient admissibles au nératinib selon le contexte étudié. En effet, les patientes atteignant une RCp et celles ne l'ayant pas atteint et ayant reçu le trastuzumab emtansine ne pouvaient recevoir le nératinib. Cela cause un problème de validité externe important.
- La proportion de sujets dont le statut HER2 a été confirmé par un laboratoire central n'était que d'environ 60 %. Un pourcentage significatif de ces patientes n'avait pas de surexpression du HER2 (14,1 %); elles ont tout de même été traitées. Cela a pu sous-estimer les résultats d'efficacité, comme en témoigne une analyse de sensibilité.
- La durée de suivi de 24 mois du paramètre d'évaluation principal est courte compte tenu du fait que les récurrences surviennent généralement dans les trois premières années suivant la fin du traitement au trastuzumab. La très grande majorité des patientes n'ayant pas récidivé après 5 à 7 ans peuvent être considérées comme guéries de leur cancer, selon les experts.
- L'évaluation de la SSMI au-delà de deux ans était à la discrétion de l'investigateur; elle n'était donc pas standardisée. De plus, 24 % des sujets n'ont pas consenti au suivi prolongé à cinq ans, ce qui fait que les résultats de cette analyse à plus long terme dans la population en intention de traiter incluent un pourcentage de censures important, ce qui les rend moins robustes.

Population totale

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire en 2014 montrent que le nératinib augmente de façon statistiquement significative la proportion de sujets avec SSMI à deux ans. Une différence de 2,3 % en valeur absolue et de 33 % en valeur relative est démontrée, ce qui signifie qu'il faut traiter 43 patientes pour prévenir 1 événement à 2 ans. Les courbes de Kaplan-Meier tendent à se séparer après quatre mois, ce qui indique l'apparition d'un bénéfice relativement tôt après le début du traitement. L'ampleur de ce gain est toutefois jugée cliniquement modeste. L'analyse subséquente, effectuée en 2017, suggère que l'effet pourrait se maintenir à plus long terme. Plusieurs amendements en cours d'étude modifient la population incluse dans les différentes analyses. Bien que la diminution du risque de développer des métastases cérébrales soit identifiée comme un besoin de santé important à combler, le très petit nombre d'événements (11 dans le groupe nératinib et 15 dans le groupe placebo) ne permet pas de tirer des conclusions sur cet aspect. La valeur p des paramètres secondaires dépasse 0,05, à l'exception de la survie sans maladie incluant le carcinome *in situ*. Cependant, ce résultat est considéré comme exploratoire puisque non ajusté pour la multiplicité des analyses. En ce qui concerne la survie globale,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

les résultats sont immatures. Cette analyse est prévue au protocole lorsque 248 décès seront survenus; au moment de la fermeture de la base de données en 2017, il y en a eu 121.

Innocuité

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent du nératinib (95,4 % contre 35,4 % pour le placebo). Elle est surtout de grades 3 ou 4 (40 % contre 2 %). Elle a mené à l'arrêt du traitement et à une réduction de la dose chez respectivement 16,8 % et 26,4 % des patientes traitées au nératinib. Il est à noter qu'une prophylaxie avec le lopéramide en début de traitement n'était pas obligatoire dans cette étude. Cependant, la monographie du produit la recommande actuellement. Une prise en charge agressive concernant la prophylaxie antidiarrhéique pourrait diminuer l'incidence de la diarrhée de grade 3 ou plus, comme rapporté dans l'étude CONTROL (Hurvitz 2017, Barcenás 2019).

Les autres effets indésirables de tous grades confondus les plus fréquemment rapportés sont les nausées (43,0 % contre 22 %), la fatigue (27 % contre 20 %), les vomissements (26 % contre 8 %) et les douleurs abdominales (36 % contre 15 %). Ils sont majoritairement de grades 1 ou 2. Mis à part la diarrhée, les autres effets indésirables sévères sont survenus chez moins de 4 % des sujets ayant reçu le nératinib. Ce médicament ne semble pas affecter négativement la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (1 % de grade ≥ 2 dans chaque groupe), ce qui est rassurant. L'intensité relative de la dose était de 82 % pour le nératinib contre 98 % pour le placebo. Le profil de toxicité du nératinib est jugé défavorable pour cette population qui présente majoritairement un très bon état fonctionnel.

Qualité de vie

L'étude ExteNET (Delaloge) a évalué la qualité de vie des patientes, du début à la fin du traitement au nératinib, au moyen des questionnaires validés *EuroQol-5 Dimension 3-level* (EQ-5D-3L) et *Functional assessment cancer therapy-breast* (FACT-B) v.4. La qualité de vie est un paramètre exploratoire de l'étude. Plus de 85 % des personnes ont répondu aux questionnaires à chacune des évaluations. Il ressort notamment de ces analyses une diminution de la qualité de vie plus importante avec le nératinib qu'avec le placebo au mois 1. La différence est statistiquement, mais non cliniquement, significative selon les seuils de signification clinique préétablis pour ces questionnaires. Par la suite, la différence entre les deux groupes s'atténue et la qualité de vie se maintient. Il ressort de ces analyses que le nératinib ne semble pas globalement affecter la qualité de vie des patientes qui le reçoivent.

Sous-population ciblée

L'indication de Santé Canada cible les patientes dont le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux et qui ont achevé un traitement au trastuzumab depuis un maximum de 1 an. Cela vient du fait que le bénéfice observé dans ce sous-groupe de sujets de l'étude ExteNET semble être plus important. Cette analyse est cependant de nature exploratoire. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Parmi les sujets de ce sous-groupe, 670 ont reçu le nératinib et 664, le placebo. Les résultats de cette sous-population de l'étude ExteNET sont publiés sous forme d'une affiche. Ils ont été présentés au congrès du *San Antonio Breast Cancer Symposium* en 2017 (Gnant). Les résultats montrent une différence de la SSMI de 4,5 % en valeur absolue après 2 ans. Ceci correspond à un rapport des risques instantanés de 0,49 (Intervalle de confiance à 95 % : 0,30 à 0,78, $p = 0,002$). Les éléments-clés relevés pendant l'analyse des résultats de ce sous-groupe sont les suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

- Cette analyse n'était pas préspecifiée au protocole.
- La puissance de l'étude n'a pas été calculée à partir de la taille d'échantillon de ce sous-groupe.
- Des différences sont observées entre la population en intention de traiter et la population du sous-groupe évalué, notamment sur le pourcentage de patientes avec une atteinte ganglionnaire et le délai entre la fin du traitement par le trastuzumab et le début de celui par le nélatinib ou le placebo. La population incluse dans ce sous-groupe est considérée comme à risque plus élevé de récurrence.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques vu les comparaisons multiples des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type I.
- Il n'y a pas eu de test d'interaction réalisé dans ce sous-groupe spécifique. On ne peut donc pas exclure que les différences observées soient le fruit du hasard.
- Il existe une plausibilité biologique permettant de croire que le nélatinib procure un bénéfice clinique supérieur aux patientes dont le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux. Cependant, il n'y a pas d'étude confirmant que l'ajout d'une seconde thérapie ciblée contre le HER2 aurait une efficacité supérieure dans cette sous-population.
- La fréquence des métastases cérébrales comme premier site de la récurrence n'a pas été documentée dans cette analyse de sous-groupe.

En raison des limites méthodologiques de cette analyse, on ne peut conclure avec certitude à un bénéfice plus important dans ce sous-groupe que dans la population en intention de traiter.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nélatinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patiente ou de groupe de patientes.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens considèrent que le bénéfice observé avec le nélatinib sur la diminution des récurrences dans la population totale de l'étude est modeste, comparativement au placebo. Certains cliniciens considèrent que le profil d'innocuité du nélatinib est défavorable, notamment en raison de la fréquence et de la gravité des diarrhées qu'il provoque, tandis que d'autres cliniciens sont plutôt d'avis qu'il s'agit d'un effet indésirable dont la fréquence et la gravité peuvent être réduites par l'administration d'anti diarrhéiques. Ainsi, les patientes pouvant recevoir le nélatinib devraient être rigoureusement sélectionnées en fonction de leur risque de récurrence, de leurs antécédents médicaux et de leur motivation à entreprendre ce traitement, afin de rendre le rapport entre les risques et les bénéfices mieux équilibré. Par conséquent, les cliniciens considèrent ce médicament s'adresse davantage aux patientes à haut risque de rechute, comme la population amendée de l'étude.

En ce qui concerne l'appréciation de l'analyse du sous-groupe sur laquelle est basée l'indication à évaluer, l'interprétation du résultat ne fait pas consensus entre les différents cliniciens. Celle-ci dépend de l'importance accordée aux considérations méthodologiques, à l'incertitude des données et à l'appréciation du besoin de santé. Les oncologues rapportent que dans leur pratique, les patientes avec un cancer du sein dit « triple positif » (soient celles dont le cancer est HER+, positif pour les récepteurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

oestrogéniques et pour les récepteurs progestatifs) ont plus souvent des métastases viscérales au moment de la récurrence, ce qui affecte négativement le pronostic. Le besoin de santé non comblé est donc considéré comme plus grand dans cette sous-population que dans la population totale de l'étude.

Peu de patientes seraient admissibles au neratinib dans le contexte de l'étude pivot, car il y a eu des changements importants à la conduite clinique récemment. En effet, de plus en plus de patientes avec un cancer du sein présentant une atteinte ganglionnaire reçoivent un traitement néoadjuvant (Cardoso 2019, NCCN 2019). Si celles-ci atteignent une RCp, elles observent leur traitement au trastuzumab après la chirurgie (ces patientes étaient inadmissibles à l'étude pivot). Si la RCp n'est pas atteinte, le trastuzumab pourrait, dans certains cas, être remplacé par le trastuzumab emtansine après la chirurgie, ce qui ferait que ces patientes ne seraient pas admissibles au neratinib (von Minckwitz). Compte tenu du fait que le trastuzumab emtansine n'a pas été évalué par l'INESSS et qu'il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, cette utilisation se fait suivant l'approbation par les comités de convenance de certains centres. Par conséquent, en raison de ces changements de pratique, la place du neratinib nécessite d'être mieux précisée, mais demeurerait pour les patientes non admissibles au trastuzumab emtansine ou qui n'ont pas eu de traitement néoadjuvant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du nératinib n'est pas démontrée pour le traitement du cancer du sein précoce HER2+.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Le bénéfice clinique du nératinib en valeur absolue sur la SSMI dans la population totale de l'étude ExteNET est jugé modeste en comparaison du placebo.
- Les données évaluées ne démontrent pas d'avantage sur le risque de récurrence au système nerveux central en comparaison du placebo et aucun gain de survie global n'est démontré à ce jour.
- Bien que le bénéfice sur la SSMI semble supérieur dans le sous-groupe de personnes dont le cancer est RH+ et ayant achevé le trastuzumab depuis 1 an ou moins, le caractère exploratoire de ce résultat le rend incertain. Une étude de niveau de preuve supérieur est nécessaire pour envisager la possibilité de reconnaître une efficacité plus importante dans ce sous-groupe de patientes.
- La fréquence et la sévérité de la diarrhée sont importantes chez les patientes utilisant le nératinib. Le rapport entre les risques et les bénéfices est jugé très défavorable. Cela peut nuire aux activités des patientes qui ont généralement un excellent indice fonctionnel à ce stade de la maladie. Par ailleurs, une grande proportion de patientes serait exposée à des toxicités pouvant être sérieuses sans retirer de bénéfice de ce médicament.
- Il est attendu que la place du nératinib dans l'arsenal thérapeutique disponible au Québec serait marginale.
- Bien que le besoin de santé identifié soit important chez ces personnes dont le risque de récurrence est accru, les données sont insuffisantes pour conclure que le nératinib pourrait le combler.

Motifs de la position minoritaire

- Il y a une plausibilité biologique à une efficacité supérieure du nératinib pour les personnes visées par l'indication. L'ampleur de cet effet est considérée comme cliniquement significative.
- Bien que les données évaluées ne démontrent pas d'avantage sur le risque de récurrence au système nerveux central, une diminution des récurrences en général entraînerait également une diminution des récurrences au niveau du système nerveux central, ce qui éviterait des conséquences significatives et morbides sur l'état de santé de la patiente. Même si la corrélation entre le paramètre d'évaluation principal (la SSMI) et la survie globale n'est pas démontrée formellement, celle-ci demeure possible. Un long suivi est nécessaire avant de pouvoir conclure sur la survie globale.
- La diarrhée causée par le nératinib peut être prise en charge par une pharmacothérapie appropriée qui peut être amorcée en prévention, ce qui permet d'en réduire la fréquence et la gravité. En cas d'effets indésirables, le traitement peut être cessé pour permettre un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

rétablissement rapide et sans séquelle. D'ailleurs, d'un point de vue global, le neratinib ne semble pas diminuer de façon cliniquement significative la qualité de vie des patientes.

- Le besoin de santé à combler est important, surtout chez les personnes dont le cancer est qualifié de « triple positif » et qui ont achevé leur traitement au trastuzumab depuis moins d'un an, étant donné leur risque accru de métastases viscérales à la récurrence, et pour lequel il existe des traitements, mais dont la visée est généralement palliative. Bien que le neratinib comblerait le besoin de santé de peu de patientes, cela demeure significatif puisque ces dernières n'auraient accès à aucun médicament pour réduire leur risque de récurrence métastatique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et coll.** Effect of prophylaxis on neratinib associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. Abrégé présenté à ASCO 31 mai au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Baselga J, Coleman RE, Cortés J, et coll.** Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncology* 2017;119:113-22.
- **Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et coll.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205.
- **Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et coll.** Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019.
- **Chan A, Delalogue S, Holmes FA, et coll.** ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):367-77.
- **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Delalogue S, Cella D, Ye Y, et coll.** Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer : longitudinal analyses from the randomised phase III ExteNET trial. *Ann Oncol* 2019;30:567-74.
- **Fiteni F, Bonnetain F.** Surrogate end points for overall survival in breast cancer trials: a review. *The Breast* 2016;29:44-8.
- **Gnant M, Martin M, Holmes FA, et coll.** Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early stage breast cancer: subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. Affiche présentée à San Antonio Breast Cancer Symposium 5 au 9 décembre 2017, San Antonio, Texas.
- **Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, et coll.** Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: the CONTROL trial. Affiche présentée à San Antonio Breast Cancer Symposium 5 au 9 décembre 2017, San Antonio, Texas.
- **Knight Therapeutics Inc.** Monographie de produit de Nerlynx^{MC}, 15 juillet 2019, 39p.
- **Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et coll.** Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-years analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1688-700.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2018;3(6):e000440.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Breast cancer version 3.2019 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Pennsylvanie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

- **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et coll.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.
- **Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(3):361-70.
- **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et coll.** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.
- **von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et coll.** Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
- **Vrbic S, Pejic I, Filipovic S, et coll.** Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON* 2013;18(1);4-16.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).