

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NERATINIB (NERLYNX®) EN EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE EXTENDIDO DE CÁNCER DE MAMA CON
SOBREEXPRESIÓN/AMPLIFICACIÓN DE HER2**

1. RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente y una de las causas más importantes de mortalidad en la mujer.

En el año 2021, según REDECAN habrá un total de 33.375 nuevos casos en España.

La prevalencia a los 5 años en 2018 para el cáncer de mama fue del 16,8% de todos los tumores en ambos sexos, y del 36,2% en la mujer.

En el año 2018 el cáncer de mama produjo 6621 fallecimientos, con una supervivencia observada del 78,4%, y neta del 8,5%, ambas a 5 años según REDECAN.

Aproximadamente el 18-20% de todos los casos diagnosticados sobreexpresan HER2, un factor tanto pronóstico como predictivo de respuestas para determinados fármacos.

Desde la aprobación de trastuzumab como tratamiento adyuvante de los tumores con sobreexpresión de HER2 (BCIRG006 y HERA), el estándar de tratamiento ha sido en la mayoría de los casos tratamiento con quimioterapia junto con un año de tratamiento con trastuzumab (simultáneo o secuencial).

La prolongación del tratamiento con trastuzumab hasta 2 años (estudio HERA) o la introducción de lapatinib (estudio ALTTO) en este escenario no han demostrado mejoría en la supervivencia con respecto al tratamiento estándar.

Neratinib es un nuevo fármaco inhibidor irreversible de la tirosina quinasa. Su unión covalente a tres receptores de crecimiento epidérmico (EGFR, HER2 y HER4) impide su activación (mediante homo o heterodimerización) y su posterior autofosforilación, inhibiendo de forma mantenida esta vía de crecimiento en cánceres de mama con sobreexpresión o mutación de HER2. El ensayo clínico ExteNET en pacientes con cáncer de mama localizado estadios I (al menos T1c), II y III, que previamente habían recibido tratamiento adyuvante con trastuzumab y no habían progresado al mismo, comparó el tratamiento con neratinib (240 mg/día en dosis única continua) durante un año frente a placebo. Este ensayo demuestra un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad invasiva que en algunos subgrupos de pacientes (sobreexpresión de receptores hormonales) llega a ser del 4,4% tras un seguimiento mediano de 5,2 años.

Si bien la diarrea es muy frecuente como efecto secundario (94,5% de cualquier grado y 39,8% de grado 3), con un tratamiento preventivo adecuado puede controlarse significativamente.

Con este estudio, neratinib (Nerlynx®) ha conseguido la aprobación tanto de la FDA como de la EMA, aunque con indicaciones algo distintas. La FDA ha aprobado el fármaco para pacientes con cáncer de mama localizado HER2+ que hayan completado el tratamiento con trastuzumab, mientras que EMA ha limitado el tratamiento a aquellas pacientes que además sobreexpresen receptores hormonales.

Las guías de SEOM, ESMO y ASCO recomiendan su uso con estas indicaciones aprobadas, aunque con discretas diferencias de uso.

La reciente incorporación al arsenal terapéutico para el tratamiento de la enfermedad HER2+ localizada de pertuzumab (tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia), y de T-DM1 (en adyuvancia para aquellas pacientes que no hayan conseguido una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante) dificultan el posicionamiento de neratinib en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama HER2+.

2. TÍTULO

Neratinib (Nerlynx®) en el tratamiento adyuvante prolongado de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado tratamiento adyuvante con trastuzumab.

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Abril de 2020.

3.1. FECHA DE REVISIÓN

Noviembre de 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: neratinib

4.1.2. Nombre comercial: Nerlynx®

4.1.3. Presentación: comprimidos recubiertos con película de 40 mg.

4.1.4. Composición cualitativa y cuantitativa: cada comprimido recubierto contiene neratinib maleato, equivalente a 40 mg de neratinib.

4.1.5. Grupo farmacoterapéutico y código ATC: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa. Código ATC: L01XE45.

4.1.6. Vía de administración: neratinib se administra por vía oral.

4.1.7. Tipo de dispensación: dispensación hospitalaria.

4.1.8. Laboratorio: Pierre Fabre

4.1.9. Indicación evaluada: Nerlynx® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento adyuvante prolongado de cáncer de mama en estadio inicial con

receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab hace menos de un año.

4.2. Acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción: neratinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica (ERBB) que bloquea la transducción de la señal del factor de crecimiento mitógeno mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de 3 receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): EGFR, HER2 y HER4, o sus heterodímeros activos con HER3. Produce una inhibición mantenida de estas vías que favorecen el crecimiento en los cánceres de mama cuando hay amplificación o sobreexpresión de HER2, o con mutaciones de HER2. El neratinib se une al receptor HER2, reduce la autofosforilación de EGFR y HER2 y las vías de señalización posteriores de MAPK y AKT, e inhibe con gran potencia la proliferación de las células tumorales in vitro.

4.2.2. Posología y forma de administración: El tratamiento con Nerlynx se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Nerlynx se debe tomar con alimentos, preferiblemente por la mañana. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en el año siguiente a la finalización del tratamiento con trastuzumab.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos, y se tomarán con alimentos, por la mañana.

Modificación de dosis por reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de Nerlynx en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Suspender la administración de Nerlynx para pacientes que:

- No recuperan el grado 0 o 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que de lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren dosis de 120 mg al día.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede precisar la interrupción o la reducción de la dosis, según se indica en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Se pueden dar otras situaciones clínicas en las que se deba ajustar la dosis por indicación clínica (p. ej., toxicidad intolerable, reacciones adversas de grado 2 persistentes, etc.).

Tabla 1: Modificación de dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de Nerlynx
Dosis inicial recomendada	240 mg al día
Primera reducción de la dosis	200 mg al día
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día

Tabla 2: Modificación de dosis de Nerlynx y tratamiento-toxicidades generales*

Grado de toxicidad†	Acción
Grado 3	Suspender Nerlynx hasta lograr la mejoría a un grado ≤ 1 o a la situación basal en las 3 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. A continuación, reanudar Nerlynx en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si la toxicidad de grado 3 no mejora en 3 semanas, suspender Nerlynx de manera permanente.
Grado 4	Suspender Nerlynx de manera permanente.

* Ver tabla 3 y tabla 4 a continuación, para el tratamiento de la diarrea y la hepatotoxicidad.

† Según los CTCAE v4.0

El tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico, cambios en la alimentación y la modificación adecuada de la dosis de Nerlynx.

Tabla 3: Modificación de dosis para diarrea

Grado de diarrea*	Acción
- Diarrea de grado 1 [aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal] - Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante < 5 días - Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales] durante ≤ 2 días	- Ajuste del tratamiento antidiarreico - Cambios en la dieta - Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~ 2 l para evitar la deshidratación - Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx

Grado de diarrea*	Acción
- Cualquier grado con signos de complicación† - Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡ - Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡	- Interrupción del tratamiento con Nerlynx - Cambios en dieta - Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 l para evitar la deshidratación - Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en la misma dosis. - Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en una dosis reducida - Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx - Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Nerlynx de manera permanente.
Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx
Reaparición de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx

* Según los CTCAE v4.0

† Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 o 4

‡ A pesar de recibir un tratamiento médico óptimo

Dosis olvidadas

No se deben recuperar las dosis olvidadas y el tratamiento se debe reanudar con la siguiente dosis diaria programada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P

Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de Nerlynx a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P. Después de suspender la administración del inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de Nerlynx 240 mg.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de clase A o B de Child-Pugh (de leve a moderada). No se recomienda el

tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh.

Tabla 4: Modificación de dosis para hepatotoxicidad

Grado de hepatotoxicidad*	Acción
- ALT de grado 3 (> 5-20 x LSN) - O - Bilirrubina de grado 3 (> 3-10 x LSN)	- Interrumpir Nerlynx hasta recuperar grado ≤ 1 - Evaluar causas alternativas - Reanudar Nerlynx con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Nerlynx.
- ALT de grado 4 (> 20 x LSN) - O - Bilirrubina de grado 4 (> 10 x LSN)	- Suspender de manera permanente la administración de Nerlynx - Evaluar causas alternativas

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa

* Según los CTCAE v4.0

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de Nerlynx en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico

Según la escala de clasificación de ESMO-MCBS v 1.1 la magnitud del beneficio clínico para el tratamiento de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localizado HER2 sobreexpresado/amplificado, dentro del grupo 1 (para tratamientos adyuvantes o terapias potencialmente curativas) es de categoría A (beneficio mayor). Los resultados de la valoración se comunicaron el día 5-6-2019 basados en intervalo libre de enfermedad invasiva (no se habían comunicado datos de supervivencia global), con un beneficio absoluto en las pacientes tratadas del 2,5% en a los 5 años (HR en la población por intención de tratar de 0,73 [0,57-0,92]).

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles

5.2.1. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La indicación se basa en los datos del estudio ExteNET (estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de neratinib frente a placebo) publicado por primera vez en 2016.

Este estudio aleatorizó 2840 pacientes (3278 pacientes seleccionadas, de las cuales 436 fueron no elegibles), con cáncer de mama HER2+ (diagnóstico local y confirmación central) estadios I-III, ganglios positivos y negativos ($\geq T1c$) que hubieran completado tratamiento con trastuzumab (neoadyuvante y/o adyuvante) dentro de los dos siguientes años (hubo una enmienda posterior en la que se limitó al último año) junto con tratamiento adyuvante endocrino en pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales. La aleatorización fue 1:1 y se estratificó por expresión de receptores hormonales (positivo [si uno o los dos eran positivos] vs negativo [cuando ambos eran negativos]), status ganglionar (ganglios afectados: 0, 1-3, ≥ 4) y régimen de tratamiento con trastuzumab (secuencial vs simultáneo con quimioterapia). Las pacientes recibieron placebo o neratinib (240 mg/día en una única dosis y sin interrupción) durante 1 año.

Las características de las pacientes incluidas pueden verse en la tabla 1

	Neratinib group (n=1420)	Placebo group (n=1420)
(Continued from previous page)		
Nodal status*		
Negative	335 (24%)	336 (24%)
1-3 positive nodes	664 (47%)	664 (47%)
≥4 positive nodes	421 (30%)	420 (30%)
Hormone receptor status*		
Positive (ER positive, PR positive, or both)	816 (57%)	815 (57%)
Negative (ER and PR negative)	604 (43%)	605 (43%)
Previous trastuzumab regimen*		
Concurrent	884 (62%)	886 (62%)
Sequential	536 (38%)	534 (38%)
T stage		
T1	440 (31%)	459 (32%)
T2	585 (41%)	555 (39%)
≥T3	144 (10%)	117 (8%)
Unknown	250 (18%)	288 (20%)
Missing	1 (<1%)	1 (<1%)
Histological grade of tumour		
Undifferentiated or poorly differentiated	670 (47%)	689 (49%)
Moderately differentiated	461 (32%)	416 (29%)
Well differentiated	76 (5%)	65 (5%)
Unknown	213 (15%)	241 (17%)
Previous surgery		
Lumpectomy only	468 (33%)	511 (36%)
Mastectomy	951 (67%)	908 (64%)
Missing	1 (<1%)	1 (<1%)
Previous radiotherapy		
Yes	1130 (80%)	1150 (81%)
No	290 (20%)	270 (19%)
Previous neoadjuvant or adjuvant therapy†		
Anthracycline only	136 (10%)	135 (10%)
Anthracycline plus taxane	962 (68%)	965 (68%)
Taxane only	318 (22%)	316 (22%)
Non-anthracycline or taxane	4 (<1%)	4 (<1%)
Duration of previous adjuvant trastuzumab therapy (months)‡	11.5 (10.9-11.9); n=1413	11.4 (10.8-11.9); n=1416
Time from last dose of trastuzumab to randomisation (months)	4.4 (1.6-10.4)	4.6 (1.5-10.8)
Concomitant endocrine therapy for hormone receptor-positive disease§		
Yes	760 (93%)	764 (94%)
Anti-oestrogen only	375 (46%)	347 (43%)
Anti-oestrogen and aromatase inhibitor (sequential)	20 (3%)	34 (4%)
Aromatase inhibitor only	362 (44%)	379 (47%)
Non-anti-oestrogen or aromatase inhibitor	3 (<1%)	4 (<1%)

Data are n (%), median (IQR), or median (IQR); n, unless otherwise specified. ER=estrogen receptor. PR=progesterone receptor. *Stratification factor collected from the interactive voice and web-response system. For nodal status, the number of positive nodes was at the time of initial diagnosis (for patients who received adjuvant therapy) or surgery (for those who received neoadjuvant therapy). Patients with residual invasive disease in the breast, but node-negative disease or unknown nodal status in the axilla, after neoadjuvant therapy were included under 1-3 positive nodes. †The number of patients who received neoadjuvant chemotherapy was 342 (24%) in the neratinib group and 379 (27%) in the placebo group. ‡Patients with missing or partial dates of trastuzumab administration were not included in the analysis. §Percentage is based on the number of hormone receptor-positive patients. Tumours were assessed as being ER or PR positive on the basis of local pathology laboratory cutoffs. There was no protocol specification as to whether a 1% or 10% threshold be used.

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

Tabla 1: características basales de la población por intención de tratamiento. *Lancet Oncol* 2016; 17:367-77

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) a los 5 años de la aleatorización (recortada posteriormente a 2 años en enmienda posterior), definida como: recurrencia invasiva ipsilateral, cáncer de mama contralateral invasivo, recurrencia local o regional invasiva, metástasis a distancia o muerte por cualquier causa. Se eligió la SLEI como variable subrogada de la supervivencia global, por tener una alta correlación con ella en pacientes con cáncer de mama precoz Her2+. Los objetivos secundarios fueron supervivencia libre de enfermedad (incluyendo carcinoma in situ), tiempo hasta la recidiva a distancia, supervivencia libre de enfermedad a distancia, incidencia acumulada de enfermedad en SNC, supervivencia global y seguridad.

Durante el periodo de estudio 3 diferentes patrocinadores asumieron la responsabilidad del mismo, y entre las diferentes enmiendas 3 fueron consideradas mayores:

- Tras la actualización de los datos del NCCTG-N9831 y del BCIRG006 se comprobó que la supervivencia de los pacientes con ganglios negativos que recibieron trastuzumab adyuvante era superior a la estimada inicialmente en el diseño original de ExteNET, por lo que el 25/2/2010 se decidió continuar reclutamiento solo de pacientes con afectación ganglionar.
- El 14/10/2011 se decidió suspender precozmente el reclutamiento de pacientes (inicialmente estaban previstos 3850 pacientes, pero se paró con 2842, dos de los cuales fueron excluidos por ser aleatorizados en dos ocasiones), y el seguimiento se acortó de 5 años a 2 años. Esta decisión no fue tomada por sobrepasar límites de futilidad predeterminados, análisis interinos de eficacia o por cuestiones de seguridad.
- En Enero de 2014 un nuevo patrocinador decidió restaurar el objetivo principal a la población por intención de tratamiento tal y como se definió en el protocolo original, aumentando el seguimiento de nuevo a los 5 años, pero con un primer análisis a los 2 años. Por tanto, el primer análisis se hizo a los 2 años y posteriormente se amplió el seguimiento hasta los 5 años para los pacientes que reconsintieron (75%).

Con un seguimiento de 2 años, la SLEI fue significativamente mejor en los pacientes tratados con neratinib con una HR de 0,67 (0,50-0,91, $p=0,0091$). En una comunicación posterior, con un seguimiento de 5,2 años (2117 [75%] de las 2840 pacientes aleatorizadas reconsintieron para un seguimiento posterior), la mejoría se mantuvo en el brazo de neratinib, con un SLEI de 90,2% (88,3-91,8) en el brazo de neratinib frente a 87,7% (85,7-89,4) en el brazo control, con una HR de 0,73 (0,57-0,92, $p=0,0083$).

En el análisis por subgrupos, las pacientes más beneficiadas, tanto en el análisis de los 2 primeros años como en el de 5 años, fueron aquellas pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales, con una HR de 0,6 (0,43-0,83) en pacientes con RH positivos frente a una HR de 0,95 (0,66-1,35) en aquellas con RH negativos.

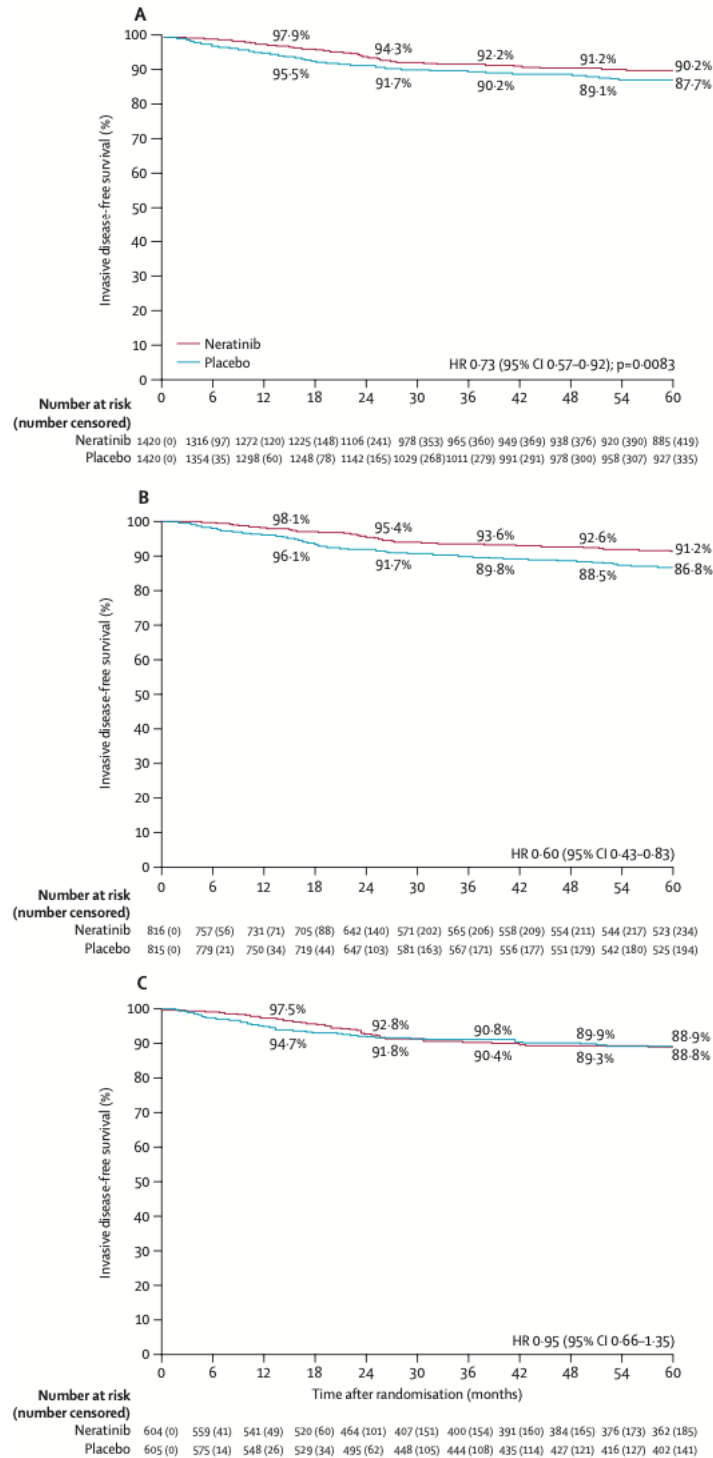


Ilustración 1: supervivencia libre de enfermedad invasiva en la población por intención de tratamiento (A), pacientes con receptores hormonales positivos (B) y pacientes con receptores hormonales negativos (C). *Lancet Oncol* 2017; 18:1688-700.

No hay datos para explicar por qué neratinib es más eficaz en la población de pacientes con sobreexpresión de RH. Además, esta diferencia pronóstica no ocurre con el resto de los tratamientos antiHer2. En el estudio HERA, que prolonga

el tratamiento con trastuzumab hasta 2 años (frente a 1 año), o en APHINITY (adyuvancia con trastuzumab y pertuzumab frente a trastuzumab en monoterapia), no hay diferencia significativa en el pronóstico de las pacientes con RH positivos o negativos.

Aunque fueron pocas las pacientes incluidas que iniciaron tratamiento más allá del primer año de la finalización de trastuzumab (limitado tras la aprobación de una enmienda mayor), este factor es significativamente de peor pronóstico en el análisis por subgrupos.

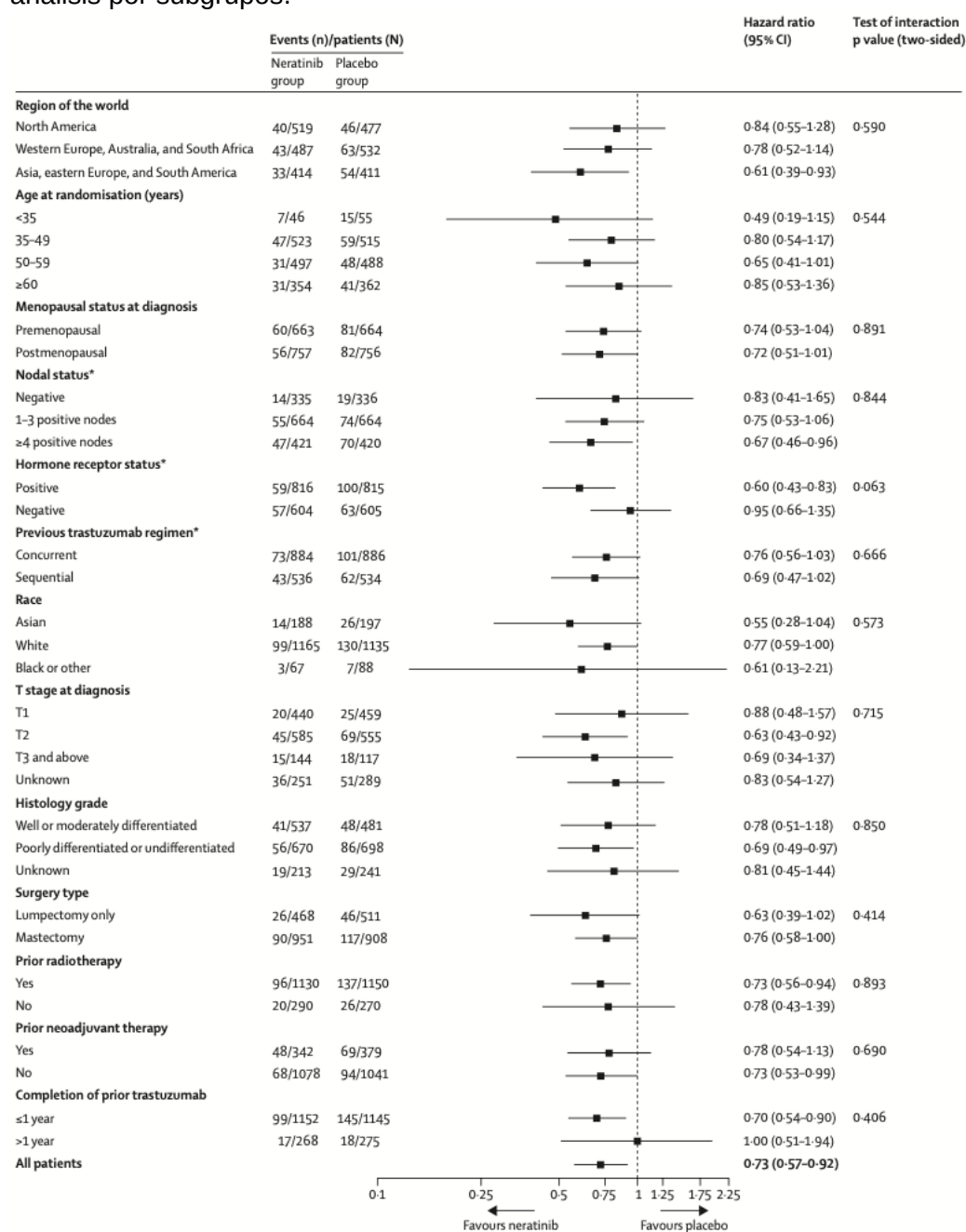


Ilustración 2: análisis de subgrupos de la supervivencia libre de enfermedad invasiva en la población por intención de tratamiento. *Lancet Oncol* 2017; 18:1688-700

En 2021 se han publicado los datos finales de eficacia del estudio ExteNET. Como en las publicaciones previas el mayor beneficio se objetivó en pacientes con sobreexpresión de Her2 y de RH positivos que habían iniciado tratamiento con neratinib dentro del primer año de finalización de trastuzumab, estos datos de eficacia se limitaron a estos pacientes. No hay datos actualizados de supervivencia de eficacia en la población por intención de tratar.

El análisis a largo plazo incluye a los 1334 pacientes (670 en la rama de neratinib y 664 en la rama placebo) que cumplían estas características. En esta población la SLEI a 5 años en los pacientes tratados con neratinib fue de 90,8% frente a 85,7% en la rama de placebo (HR 0,58 [0,41-0,82]). Además, la mayoría de reducción de eventos fue en metástasis a distancia. Sin embargo, no hubo beneficio en la supervivencia global, que fue, para este mismo subgrupo de pacientes, del 91,5% en la rama con neratinib y de 89,4% en la de placebo (HR 0,79 [0,55-1,13]), con un seguimiento mediano de 8 años.

Otro análisis de subgrupos, en esta misma publicación, aportó información de los 354 pacientes tratados con neoadyuvancia (dentro de la población Her2+/RH+ con inicio de neratinib en el primer año del fin de trastuzumab). De ellos 295 (83%) pacientes presentaban enfermedad residual invasiva al entrar en el estudio. En estos pacientes que no habían conseguido pCR tras la neoadyuvancia, la SLEI a 5 años fue del 85% en los tratados con neratinib frente 77,6% en los tratados con placebo (HR 0,60 [0,33-1,07]). Sin embargo, en estos, la supervivencia global a 8 años fue de 91,3% en los tratados frente a 82,2% en los no tratados (HR 0,47 [0,23-0,92]).

En el momento de publicación de ExteNET solo había datos del estudio HERA (trastuzumab adyuvante 1 vs 2 años), sin beneficio al prolongar el tratamiento antiHER2 hasta dos años. La diferencia de los resultados obtenidas al prolongar el tratamiento antiHer2 entre estos dos ensayos (asumiendo que son dos tratamientos distintos y no hay comparación directa entre ellos) puede estar justificada no por el tipo de terapia antiHer2 recibida, sino también porque la población de estudio es distinta y también es distinto el resto del tratamiento. La proporción de pacientes con ganglios negativos en HERA fue del 32% vs 24% en ExteNET. Todos los pacientes en HERA recibieron trastuzumab secuencial tras finalizar la quimioterapia (frente al 62% de pacientes que la recibieron simultáneos en ExteNET). Finalmente, en HERA sólo el 26% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con antraciclinas y taxanos (ambos) frente al 68% en ExteNET.

Posterior a la publicación de los datos de ExteNET, se ha publicado el ensayo APHINITY, que estudia la combinación en adyuvancia de pertuzumab y trastuzumab y el estudio KATHERINE, que demuestra el beneficio del uso de T-DM1 en adyuvancia en aquellas pacientes HER2+ que no hayan alcanzado una respuesta completa tras la neoadyuvancia con quimioterapia (con taxano) y trastuzumab (con o sin pertuzumab).

No hay datos de uso de neratinib tras tratamiento con pertuzumab o T-DM1.

Los datos del estudio APHINITY, publicados en 2017, demostraron la utilidad del tratamiento combinado con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama localizado con sobreexpresión de Her2.

La comparación directa entre neratinib y pertuzumab en adyuvancia no se ha estudiado y sólo es posible de forma indirecta. Ambos tratamientos ofrecen una ventaja moderada en comparación con trastuzumab en monoterapia durante un año. El beneficio parece más pronunciado en pacientes con receptores hormonales sobreexpresados en el caso de neratinib (4,4%) frente a un beneficio mayor por parte de pertuzumab en aquellos pacientes con afectación ganglionar, independientemente de la expresión de los receptores hormonales (3,2%). Por ahora ninguno de los dos estudios ha comunicado beneficio en supervivencia global en la población por intención de tratar. Los efectos secundarios parecen mayores en las pacientes tratadas con neratinib con un mayor porcentaje de pacientes con diarrea grave con respecto a pertuzumab, si bien no tenemos datos de su comparación directa.

Por otro lado, en Febrero de 2019 se publicaron los datos del estudio KATHERINE. Es un ensayo fase III que incluyó pacientes HER2+ (cT1-4cN0-3M0, con exclusión de cT1aN0 y cT1bN0) tratados con quimioterapia neoadyuvante con taxanos y terapia antiHer2 (más del 80% solo con trastuzumab y menos del 20% con combinación de fármacos antiHer2). Aquellos que no consiguieron respuesta patológica completa fueron aleatorizados a recibir trastuzumab vs T-DM1 (ambos 14 dosis, cada 3 semanas). La supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue de 88,3% en los tratados con T-DM1 vs 77% en los tratados con trastuzumab (HR 0,50 CI 95%: 0,39-0,64). Este beneficio es independiente de la sobreexpresión de receptores hormonales y de la afectación ganglionar.

Desde el punto de vista de la seguridad el efecto adverso más frecuente fue la diarrea que apareció en el brazo de neratinib con grado 1-2 en el 55% de los pacientes, con grado 3 en el 40% y grado 4 en <1% (frente a 34%, 2% y 0% en el brazo control). En el brazo de neratinib la diarrea ocurrió después de una mediana de 8 días de tratamiento y duró una mediana de 5 días. La mayoría de las diarreas grado 3 ocurrieron el primer mes de tratamiento y generaron una reducción de dosis en el 26% de las pacientes, con un ingreso hospitalario por este motivo del 1,6% y suspensión de neratinib en el 17% de las mismas.

En la actualización del estudio ExteNET en 2017 los datos globales de reducción de dosis de neratinib por efectos adversos fue del 31% (frente al 2% en el grupo placebo), con suspensión del mismo en el 28% (frente al 5% del grupo placebo).

El estudio fase II CONTROL evaluó, en cohortes secuenciales, el uso profiláctico con loperamida única o asociada a budesonida o colestipol, colestipol en monoterapia o escalada de dosis de neratinib (con dos esquemas distintos), para reducir la diarrea. En todas las cohortes la diarrea grado 3 se redujo (comparativamente con los resultados de ExteNET), y sobre todo en la cohorte de escalada de dosis de neratinib (comenzando por 120 mg de neratinib, con subida en dos pasos en 15 días a 240 mg), que fue del 15%, y discontinuación del tratamiento del 3%. La mayoría de los episodios de diarrea grado 3 ocurrieron en el primer mes de tratamiento. Este estudio sugiere que una profilaxis adecuada o la escalada de dosis de neratinib durante el primer mes de tratamiento, reducirían tanto la diarrea como la discontinuación del tratamiento. Por tanto recomiendan su uso para evitar reducciones de dosis o suspensiones precoces y para mejorar la adherencia al tratamiento.

En ExteNET no hay evidencia de muertes tóxicas relacionadas con el fármaco, de toxicidad a largo plazo (incluyendo toxicidad cardíaca) o exceso de segundas neoplasias de neratinib con respecto al grupo placebo.

5.2.2. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Se realizó estudio de calidad de vida en este ensayo mediante FACT-B y EQ-5D. Hubo una diferencia significativa en la calidad de vida a favor de las pacientes tratadas con placebo durante el primer mes de tratamiento en ambos tests: FACT-B: -2,9 (-3,7 a -2,0), EQ-5D: -2,7 (-3,7 a -1,7). Ninguna de las diferencias se consideraron clínicamente relevantes.

A partir del primer mes la calidad de vida en ambos grupos se recuperó hasta valores cercanos a la basal y con reducción de la diferencia entre ambos grupos.

5.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

No hay datos disponibles de revisiones sistemáticas o metaanálisis de la eficacia de neratinib en esta indicación.

Solo existe una revisión sistemática y metaanálisis que agrupa 23 estudios prospectivos publicados de neratinib acerca de su actividad y perfil de seguridad. Éste incluye datos de 4896 pacientes y confirma un 83,9% de diarrea (25,1% grado 3-4), 37,9% de náuseas y 28,4% de dolor abdominal. Tras la diarrea, las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron disnea (5,6%) y las alteraciones de enzimas hepáticas (4,2%).

En esta revisión, la monoterapia con neratinib consigue peores resultados en términos de respuesta que su combinación en tumores metastásicos, si bien podría tener un papel relevante cuando hay afectación del SNC.

5.3. Biomarcadores: el tratamiento sólo es eficaz en pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2.

El mayor beneficio se consigue en pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 y con sobreexpresión de receptores hormonales de manera simultánea por lo que su aprobación EMA ha quedado restringida a este escenario. El beneficio de SLEI en estos pacientes es del 4,4% (91,2% en el brazo de neratinib vs 86,8% en el brazo de placebo) tras un seguimiento de 5,2 años. Globalmente, sin selección por receptores hormonales el beneficio global en términos de SLEI es de 2,5% (90,2% vs 87,7%).

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad.

El tratamiento con neratinib en adyuvancia está indicado en aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de mama localizado HER2+, con sobreexpresión de receptores hormonales. Debido a que la representación de pacientes sin afectación ganglionar es baja, probablemente por la enmienda introducida durante el reclutamiento tras la publicación de los datos de los estudios NCCTG-N9831 y del BCIRG006, no hay datos suficientes para hacer una selección en función de la afectación ganglionar.

Ante la ausencia de datos de tratamiento con neratinib en pacientes que han recibido tratamiento con pertuzumab no puede recomendarse su uso cuando éste ha sido previamente usado.

El tratamiento adyuvante con la combinación de trastuzumab y pertuzumab en adyuvancia o la prolongación de tratamiento con neratinib tras un año de

tratamiento con trastuzumab pueden ser considerados alternativas terapéuticas para un grupo de pacientes.

El mayor beneficio de neratinib en aquellas pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales y de la combinación de pertuzumab y trastuzumab en pacientes con afectación ganglionar, además del perfil de toxicidad (sobre todo diarrea), pueden ayudar a la toma de decisiones entre estos tratamientos posibles, asumiendo, que si bien las comparaciones son indirectas, la magnitud del beneficio de ambos es similar (y moderado), sin datos todavía maduros en cuanto a supervivencia global en ninguno de los dos que nos facilite la elección de un tratamiento sobre otro.

Tras la comunicación de los datos del ensayo KATHERINE, el uso de T-DM1 en pacientes que no hayan conseguido una respuesta completa patológica tras tratamiento neoadyuvante con taxanos y terapia antiHer2 (trastuzumab solo o en combinación), probablemente se convierta en un estándar de tratamiento (a falta de datos maduros y de datos de supervivencia global).

Del mismo modo que para pertuzumab, no puede recomendarse su uso en pacientes que hayan recibido tratamiento adyuvante con T-DM1.

Por lo tanto, su uso quedaría restringido a aquellas pacientes con sobreexpresión de HER2, que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante con pertuzumab ni tratamiento adyuvante con T-DM1.

En el escenario propuesto compete con T-DM1 (en aquellas pacientes que no hubieran conseguido pRC tras neoadyuvancia) o con la combinación de trastuzumab/pertuzumab en adyuvancia. La elección habría que hacerla en función de la magnitud de los datos de supervivencia libre de enfermedad (que provienen de comparaciones indirectas, pero parece similar para pertuzumab y trastuzumab que para neratinib, y superior para T-DM1 en pacientes que no hayan conseguido pRC), en función de la afectación ganglionar (beneficio de la combinación de pertuzumab y trastuzumab de 3,2% con afectación ganglionar), en función de la sobreexpresión de receptores hormonales (neratinib consigue un 4,4% de beneficio en aquellos con sobreexpresión) y en función de la toxicidad esperable (mayor diarrea en pacientes tratados con neratinib).

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.1. Aprobaciones FDA y EMA

La FDA aprobó el tratamiento con neratinib en el tratamiento adyuvante de forma prolongada tras trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ el 17/7/2017.

La EMA, tras una inicial opinión negativa el 22/2/2018, aprobó el 31/8/2018 el tratamiento con neratinib para la adyuvancia tras trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ y con sobreexpresión de receptores hormonales positivos (primera publicación EPAR el 12/9/2018).

Finalmente, la FDA ha aprobado el 26/2/2020 la combinación de capecitabina y neratinib para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico o avanzado, con sobreexpresión de HER2 y que hayan recibido al menos dos líneas de regímenes con terapia antiHER2 para la enfermedad metastásica.

NICE ha aprobado para Gran Bretaña el tratamiento con neratinib (20-11-2019) para aquellas pacientes con sobreexpresión de HER2 y de receptores hormonales que hayan recibido trastuzumab dentro del primer año de finalización del tratamiento y que no hayan progresado o recibido tratamiento con pertuzumab.

5.5.2. Guías de práctica clínica internacionales

La guía ASCO actualizada en 2020 para la selección de quimioterapia adyuvante y terapias dirigidas en cáncer de mama localizado plantea la posibilidad de neratinib como tratamiento extendido en pacientes con cáncer de mama Her2+ precoz, preferentemente en pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales positivos y ganglios afectados dentro del primer año de la finalización del tratamiento adyuvante con trastuzumab, si bien no hay modificación de la supervivencia global. No hay datos que apoyen el uso de neratinib en pacientes que hayan recibido pertuzumab en neoadyuvancia o adyuvancia. Recomiendan la profilaxis de diarrea cuando vaya a ser prescrito.

La guía ESMO de Junio de 2019 para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de mama localizado, recomienda el tratamiento extendido con neratinib en pacientes que hayan completado un tratamiento adyuvante con trastuzumab, sobre todo en aquellas con sobreexpresión de receptores estrogénicos, a pesar del coste de la toxicidad asociada, sobre todo diarrea. Debe ser considerado en pacientes seleccionadas de alto riesgo de recaída con profilaxis adecuada para la diarrea y que no hayan recibido doble bloqueo con pertuzumab y trastuzumab.

5.5.3. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM más reciente de Octubre de 2018, recomienda con una categoría y grado de evidencia I,B considerar el tratamiento adyuvante extendido con neratinib en cáncer de mama localizado HER2+ tras un año de trastuzumab en pacientes con ganglios positivos y sobreexpresión de receptores hormonales. No hay datos acerca del beneficio en pacientes que hayan recibido tratamiento con pertuzumab previamente.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

5.6.1. Coste-oportunidad general

La administración de neratinib tras el tratamiento adyuvante con trastuzumab en subgrupos de pacientes seleccionados puede suponer una ventaja de supervivencia libre de enfermedad invasiva hasta del 4,4% (subgrupo de pacientes HER2+ y con sobreexpresión de receptores hormonales) y globalmente del 2,5% (pacientes HER2+) a los 5 años.

La escala de clasificación ESMO-MCBS v1.1 ha categorizado este tratamiento con nivel A de beneficio para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama localizado HER2+ tras tratamiento con trastuzumab.

Sin embargo, desde la publicación de este estudio se han producido diversos cambios en el tratamiento del cáncer de mama HER2+ localizado que pueden y deben condicionar el uso de neratinib en esta indicación:

- Uso frecuente de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2+, y sobre todo, con la combinación de trastuzumab y pertuzumab. No hay evidencia para el uso de neratinib en aquellos pacientes que hayan recibido pertuzumab, por lo que no hay justificación para el uso de neratinib en aquellas pacientes que hayan recibido pertuzumab como tratamiento neoadyuvante.

- Se han comunicado los resultados del estudio APHINITY (pertuzumab y trastuzumab en adyuvancia). No hay comparación directa entre los dos tratamientos para un grupo de pacientes similar. La magnitud del beneficio de ambos esquemas (trastuzumab+pertuzumab durante un año en APHINITY, y trastuzumab durante un año seguido de un año de neratinib en ExteNET) es similar (y moderada) en ambos casos, con mayor beneficio para ganglios afectados en el caso de APHINITY y en pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales en el caso de ExteNET. Sería necesario discutir con la paciente ambas alternativas de tratamiento con las diferencias de duración (1 año vs 2 años) y las toxicidades previstas. Por otro lado, tras la finalización del tratamiento con trastuzumab y pertuzumab adyuvante durante un año, no estaría indicado el uso de neratinib, al no existir evidencia de su uso tras pertuzumab (en neoadyuvancia como previamente se ha comentado o en adyuvancia como se plantea en este apartado)
- Finalmente, en aquellas pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante con combinación de taxanos y terapia antiHer2, que no hayan conseguido pRC, y tras la reciente publicación del ensayo KATHERINE (aunque no haya comparación directa en el subgrupo de pacientes tratados exclusivamente con trastuzumab, en las que el tratamiento adyuvante con neratinib estaría indicado), el tratamiento adyuvante con T-DM1 sería de elección por la magnitud de los datos de supervivencia libre de enfermedad invasiva. Si bien el análisis de un subgrupo de los pacientes de ExteNET muestra mejoría de la supervivencia global en estos pacientes tratados con neoadyuvancia, con sobreexpresión de RH y con enfermedad invasiva residual tras la neoadyuvancia, el estudio no está diseñado para obtener esta conclusión. Tampoco estaría indicado, tras finalizar el tratamiento con 14 dosis de T-DM1 la prolongación un año más con neratinib al no existir evidencia para su uso.

5.6.2. Balance entre beneficio y toxicidad

Es preciso discutir el balance entre beneficio y toxicidad en las pacientes que vayan a recibir tratamiento extendido con neratinib, ya que hasta el 94,5% de las pacientes tratadas tienen algún grado de diarrea durante el tratamiento con neratinib sin tratamiento preventivo. El 39,8% presenta diarrea grado 3 y solo el 0,1% grado 4. Genera hospitalización en el 1,6% de los pacientes y retirada del fármaco en el 16,8% por este motivo. La duración de la diarrea es corta (mediana de 5 días) y suele aparecer en el primer mes de tratamiento, decayendo significativamente a partir del tercer mes.

Una adecuada profilaxis con medidas dietéticas, loperamida y la escalada de dosis podrían reducir la diarrea grado 3 hasta el 15% de los pacientes.

No se pueden achacar muertes tóxicas al tratamiento con neratinib, efectos secundarios a largo plazo, específicamente toxicidad cardíaca ni segundas neoplasias (comparado con placebo).

La calidad de vida en los pacientes tratados con neratinib se reduce significativamente durante el primer mes de tratamiento para posteriormente ser similar a partir del tercer mes frente al placebo.

Con un buen control preventivo de la diarrea puede considerarse que el beneficio esperable pueda superar los efectos secundarios previsibles, sobre todo en aquellos subgrupos de pacientes donde el beneficio puede ser mayor.

5.6.3. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos.

En el ensayo ExteNET, los pacientes con cáncer de mama HER2+ estadios I (al menos T1c), II y III se benefician del tratamiento extendido con neratinib frente a aquellos tratados con placebo. Si bien es un análisis de subgrupos, aquellos con sobreexpresión de receptores hormonales, con afectación ganglionar y aquellos en los que el tratamiento empieza antes del fin del primer año del tratamiento con trastuzumab adyuvante son los que más se benefician. Esto ha condicionado la aprobación de EMA (en aquellos pacientes con HER2+ y sobreexpresión de receptores hormonales) y las recomendaciones de distintas guías nacionales e internacionales.

5.7. Valoración desde una perspectiva social

5.7.1. Innovación

Neratinib es un nuevo fármaco con actividad inhibidora de tirosina quinasa que se une de forma irreversible a EGFR, HER2 y HER4, inhibiendo in vitro la proliferación celular dependiente de EGFR y HER2.

Es la primera vez que un fármaco ha demostrado beneficio en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2+ desde la adopción del tratamiento adyuvante con trastuzumab.

Habrà que valorar en el futuro su integración con nuevas terapias recientemente aceptadas para el tratamiento de estas pacientes (pertuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia, y T-DM1 tras neoadyuvancia con trastuzumab en aquellas pacientes que no hayan conseguido una respuesta completa patológica).

5.7.2. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El estudio de calidad de vida de los pacientes tratados con neratinib muestra un deterioro significativo de la misma (de poca relevancia clínica) durante el primer mes de tratamiento que desaparece a partir del tercer mes. Este deterioro está relacionado con la aparición de efectos secundarios, sobre todo diarrea, si bien en el estudio no se contemplaba su tratamiento profiláctico.

Este deterioro en calidad de vida desaparece tras el tercer mes de tratamiento y se hace similar al del grupo de placebo, alcanzando ambos los valores basales.

5.7.3. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

No puede calcularse el impacto económico para el sistema sanitario ya que el fármaco no está aprobado en España para ninguna indicación y está pendiente de acuerdos tanto para su aprobación como para el coste. Pero sin lugar a duda su adopción supondrá un coste fundamentalmente relacionado con el consumo del nuevo fármaco, más allá de los tratamientos ya aprobados para esta situación (trastuzumab en monoterapia durante un año).

Con los datos de efectos secundarios del estudio ExteNET no es necesario prever un exceso de gasto relacionado con aumento de hospitalización de los pacientes tratados ni por el uso de fármacos de soporte para mejorar su tolerancia.

Un estudio norteamericano de coste-efectividad con los datos de seguimiento a 5 años considera que el tratamiento no es coste-efectivo al calcular un coste por QALY de 416.106\$ por paciente en la población general y de 275.311\$ en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales (límite considerado 200.000\$ por QALY ganado). Si bien estos datos son difícilmente equiparables a lo que podría ocurrir en Europa puede hacernos una idea del escenario si los costes del fármaco son similares.

5.7.4. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Según los datos publicados por REDECAN, para el año 2021 se estimó que en España se diagnosticarían 33.375 casos nuevos de cáncer de mama. De ellos aproximadamente el 90-95% (30.871) serían diagnosticados como enfermedad localizada y el 18-20% (5.865) con sobreexpresión de HER2. Según los datos de los ensayos BCIRG006 y el estudio HERA, aproximadamente el 95% de los pacientes están libres de enfermedad tras el primer año de tratamiento (finalización del tratamiento con trastuzumab), por lo que habría unas 5571 pacientes que podrían iniciar neratinib. Finalmente, según la indicación aceptada por EMA sólo el, aproximadamente 60% de esos pacientes tendrían sobreexpresión de receptores hormonales, por lo que el número estimado de pacientes/año que se beneficiarían de este tratamiento sería de unos 3342 casos nuevos al año (aproximadamente el 10,2% de todas las pacientes nuevas diagnosticadas al año).

Para una diferencia absoluta de 4,4% de SLEI a los 5 años, el NNT sería de 22 casos en el subgrupo de pacientes donde estaría establecida su indicación. Con la magnitud del beneficio actual se calcula que la introducción de este tratamiento podría evitar 151 recaídas invasivas al año entre las pacientes con cáncer de mama localizado, con sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Sin datos maduros de supervivencia global para toda la población con intención de tratamiento, el aspecto más relevantes para el uso de neratinib en adyuvancia sería la definición de criterios objetivos para una adecuada selección de los tratamientos actualmente disponibles en este escenario.

Estudios directos entre las distintas terapias conocidas, estratificados con los factores aparentemente predictivos con los datos de los que disponemos, serían interesantes para esta decisión. Sin embargo, el volumen de pacientes necesario y el seguimiento que se precisaría hacen poco probable que éstos vayan a ponerse en marcha en la empresa privada, fuera de la misma o en el ámbito académico.

Sería interesante una recogida prospectiva de datos, desde la aceptación de neratinib, pertuzumab y T-DM1 en los distintos escenarios propuestos para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama para hacer análisis adecuados mediante estudios de Real World Data que nos ayuden a posicionarlos tras su valoración en la vida real.

Hasta ese momento parece razonable:

- Tratamiento con pertuzumab en adyuvancia en aquellas pacientes HER2+ con afectación ganglionar. En el caso de coexistencia de sobreexpresión de receptores hormonales positivos y afectación ganglionar, una adecuada

valoración individual teniendo en cuenta el beneficio y la toxicidad esperables, podría ayudar a determinar el uso de neratinib vs pertuzumab.

- Uso de T-DM1 adyuvante en aquellas pacientes en los que el tratamiento neoadyuvante previo (independientemente del uso o no de pertuzumab) no haya generado una respuesta completa.
- Uso de neratinib adyuvante en pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales y HER2+ que no hayan recibido tratamiento previo con pertuzumab o con T-DM1. Podría valorarse individualmente, en pacientes de alto riesgo de recaída, el uso de neratinib adyuvante en aquellas pacientes en las que se haya tenido que suspender T-DM1 adyuvante al comienzo del tratamiento por toxicidad o intolerancia, si bien no hay evidencia que avale este uso

6. CONCLUSIONES

Neratinib aumenta significativamente la SLEI en pacientes con cáncer de mama localizado HER2+ estadios I (al menos T1c), II y III, que hayan recibido tratamiento con trastuzumab adyuvante (dentro del primer año de finalización del mismo) con respecto al placebo.

El estudio ExTeNET, a pesar de las enmiendas mayores durante su desarrollo que han complicado el análisis de datos, ha demostrado una ventaja significativa en su objetivo principal, la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad invasiva en las pacientes tratadas con neratinib frente a aquellas tratadas con placebo.

- Con un seguimiento mediano de 5,2 años, la SLEI es del 90,2% en las pacientes tratadas con neratinib frente al 87,7% de las pacientes tratadas con placebo (HR 0,73 [95% IC 0,57-0,92], $p=0,0083$).
- Este objetivo se consiguió en todos los subgrupos de pacientes, pero fue más significativo en las pacientes con:
 - Sobreexpresión de receptores hormonales, con una SLEI del 91,2% frente al 86,8% en las tratadas con placebo (HR 0,60 [95% IC 0,43-0,83])
 - Finalización del trastuzumab adyuvante antes de 1 año (HR 0,70 [95% IC 0,54-0,90])

No hay datos maduros publicados en cuanto a supervivencia global en la población con intención de tratamiento. En SABCS de 2020 se comunicó en forma de póster datos de supervivencia global en la población ITT, de forma que la SG estimada a 8 años fue de 90,1% en la rama de neratinib y 90,2% en la rama placebo (HR 0.95; 95% CI 0.75–1.21; $p=0.6916$). Los únicos datos publicados de SG se reducen a la subpoblación de pacientes con sobreexpresión de RH y tampoco hay diferencia significativa entre las dos ramas de tratamiento.

Desde el punto de vista de seguridad, la toxicidad de neratinib es elevada, con una diarrea que afecta en algún grado al 94,5% de las pacientes tratadas y sin tratamiento preventivo. Hasta el 39,8% y menos del 0,1% presentan diarrea grado 3 y 4 respectivamente, lo que genera hospitalización en el 1,6% de las pacientes y retirada del fármaco en el 16,8% de las tratadas. El tratamiento preventivo adecuado (loperamida, colestipol o escalada de dosis de neratinib) podría reducir los casos graves de diarrea hasta el 15%.

No se ha relacionado el tratamiento con neratinib con muertes tóxicas, con efectos secundarios a largo plazo ni con exceso de diagnóstico de segundas neoplasias.

La calidad de vida de las pacientes tratadas con neratinib en adyuvancia está significativamente deteriorada durante el primer mes de tratamiento en relación con la aparición de efectos secundarios, si bien se considera clínicamente poco relevante. Esta calidad de vida mejora a lo largo del tratamiento hasta ser similar a la calidad de vida de las pacientes con placebo a partir del tercer mes y ambas aproximarse a la calidad de vida basal.

El estudio ExteNET, con resultados maduros de SLEI con datos a 2 y 5 años, ha conducido a la aprobación tanto de la FDA como de la EMA. Esta indicación es distinta en ambas, restringiéndose en la EMA a aquellas pacientes con coexistencia de sobreexpresión de HER2 y de receptores hormonales.

Las guías clínicas nacionales e internacionales recomiendan su uso, con pequeñas diferencias en sus recomendaciones, en el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama HER2+/-

Se recomienda iniciar medidas profilácticas para evitar la diarrea desde el inicio del tratamiento. El uso de loperamida o la escalada de dosis de neratinib, podrían mejorar los efectos secundarios, calidad de vida y la adherencia al tratamiento.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Con los datos actuales, SEOM recomienda el uso de neratinib en el tratamiento adyuvante extendido de pacientes diagnosticados de cáncer de mama localizado HER2+, que tengan sobreexpresión de receptores hormonales y que hayan completado el tratamiento con trastuzumab dentro del primer año de su finalización y sin evidencia de recaída.

Con el uso creciente de tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2+ localizado (en muchas ocasiones con la combinación de trastuzumab y pertuzumab), con los datos aportados por nuevos estudios publicados (APHINITY y KATHERINE) y sin evidencia de comparación directa entre las distintas terapias adyuvantes (prolongación con neratinib, pertuzumab y trastuzumab, y T-DM1 en pacientes sin pRC tras neoadyuvancia), el uso de neratinib debería estar reservado a aquellas pacientes que además de lo anterior, no hubieran recibido tratamiento con pertuzumab ni T-DM1, siempre previa valoración con las pacientes de las alternativas disponibles y en función del beneficio esperado, la duración prevista del tratamiento y los efectos secundarios esperables.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Gol- dhirsch A, de Azambuja E, et al. 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.
2. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martín M, Jasiówka M, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel. *Cancer Res*. 2015;76(4_suppl):S5-04.

3. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results From the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1034-42.
4. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a mul- ticentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:367–77.
5. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122–31.
6. Martin M, Holmes F, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1688-700.
7. Chan A, Beverly M, Mansi J et al. Final efficacy results of neratinib in Her2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1): 80-91.
8. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA et al. Improved tolerability of neratinib in patients with Her2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(9):1223-1230.
9. Schwartz N, Flanagan M, Babigumira J, Steuten L and Roth J. Cost-Effectiveness analysis of adjuvant neratinib following trastuzumab in early-stage HER2-positive breast cancer. *JMCP* 2019; 25(10):1133-9.
10. Singh H, Walker A, Amiri-Kordestani L, Cheng J, Tang S, Balcazar P et al. U.S. Food and Drug Administration approval: neratinib for the extended adjuvant treatment of early-stage breast HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2018; 24(15): 3486-91.
11. von Minckwith G, Huang C, Mano M, Loibl S, Mamounas E, Untch M et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2019; 380:617-28.
12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideleneess for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1194-220.
13. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli M, Eisen A, Graff S et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2433-43.

14. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Trans Oncol 2019; 21:18-30.
15. Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab.
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA612/chapter/1-Recommendations>
16. Ficha técnica de Nerlynx® [último acceso 7-3-2020]:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_es.pdf
17. Estimaciones de la Incidencia de cáncer en España 2019. [último acceso 7-3-2020].
http://www.redecan.es/redecan.org/es/Estimaciones_Incidencia_Cancer_en_Espana_2019058c.pdf?file=833&news=448
18. Zhihang Tao, Stanley Xiangyu Li, Kai Shen et al. Safety and efficacy profile of neratinib: a systematic review and meta-analysis of 23 prospective clinical trials. Clin Drug Investig 2019; 39(1):27-43.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales y ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Roche, Bristol-Myers Squibb, Novartis y Pfizer.