

Neratinib

en cáncer de mama HER2+

Pablo Caballero Portero* y Carlos Fernández Moriano**

*Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

**Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Neratinib (Nerlynx®) en cáncer de mama HER2+. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(457): 1060-1068

Neratinib es un nuevo inhibidor selectivo e irreversible la tirosina cinasa del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritoblástica (ErbB). Su acción inhibitoria impide que se desencadene la cascada de señalización intracelular por segundos mensajeros mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de EGFR (o HER1), HER2 y HER4, o sus heterodímeros activos con HER3. El resultado es una inhibición sostenida de estas vías promotoras del crecimiento en los tumores de mama con amplificación o sobreexpresión de HER2 o mutaciones del mismo, bloqueando la progresión tumoral. El medicamento ha sido autorizado por vía oral en el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento de trastuzumab hace < 1 año.

En el ensayo pivotal aleatorizado y controlado por placebo (n= 2.840), el tratamiento con neratinib se prolongó durante 1 año. Tras los 2 primeros años de seguimiento desde el inicio del estudio se observó una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) en el subgrupo de pacientes con tumores positivos a receptores hormonales (RH+), que fue el subgrupo de pacientes que más se benefició, pese a que ese beneficio clínico sigue siendo modesto: la tasa de SLEi fue del 95,3% en el brazo de neratinib y del 90,8% en el brazo placebo (HR: 0,49). Los resultados finales de eficacia tras 5 años de seguimiento confirman la mejora en la SLEi, que en el subgrupo de pacientes RH+ tratadas con neratinib alcanza una tasa del 90,8% frente al 85,7% con placebo, reduciendo a la mitad el riesgo de invasión de la patología (HR: 0,5). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre ambas intervenciones a los 8

años de seguimiento. Además, respecto al perfil de seguridad, casi todas las pacientes notifican algún evento con su uso (99% con neratinib vs. 88% con placebo), estando fundamentalmente relacionados con el aparato digestivo. La reacción adversa más frecuente fue la diarrea (95% vs. 35% con placebo) y destaca, además, como el evento adverso de grado ≥ 3 más común (40% vs. 2%), siendo motivo de retirada en una proporción importante de casos (17%); no obstante, parece manejable con el uso de loperamida o ajustes posológicos.

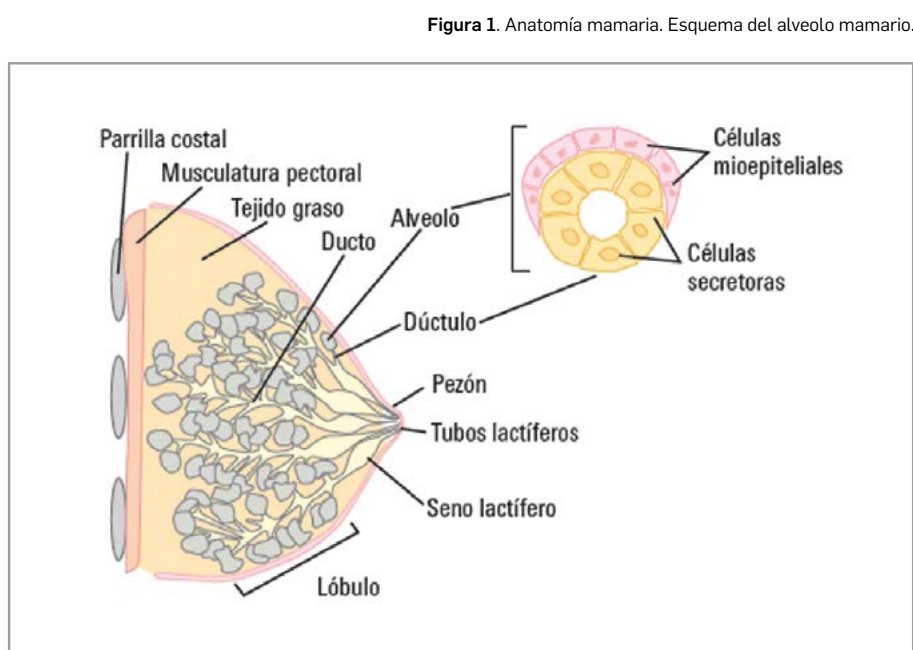
Hasta hace poco, las opciones de tratamiento en adyuvancia en pacientes con cáncer de mama precoz positivo para HER2 y receptores hormonales han sido principalmente las combinaciones de terapia endocrina con quimioterapia y trastuzumab en uso secuencial o concomitante. También se han añadido agentes más recientes, como pertuzumab en pacientes con alto riesgo de recaída, o trastuzumab emtansina en monoterapia en pacientes con enfermedad residual invasiva en mama o ganglios linfáticos tras adyuvancia basada en taxanos y terapia anti-HER2, que representan a día de hoy la mayoría de las pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ que han sido tratadas, y a ellas no se pueden extrapolar los datos clínicos disponibles para neratinib, que va dirigido a una fase posterior al uso en adyuvancia de trastuzumab (o quimioterapia + pertuzumab o trastuzumab emtansina). En este contexto, neratinib no ha demostrado cubrir la necesidad terapéutica de mejorar los resultados en supervivencia respecto al solo uso del tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab, por lo que no parece modificar sustancialmente la terapéutica estándar ni incorporar un mecanismo de acción innovador (muy similar al del ya disponible lapatinib).

Aspectos fisiopatológicos

El **cáncer de mama** es una neoplasia que se produce en el tejido mamario, y se desarrolla en el 99% de los casos en mujeres. Dependiendo de la zona específica en la que se produce el crecimiento celular descontrolado podemos distinguir entre el **carcinoma ductal**, más frecuente, que se genera en los conductos –ductos o ductúlos– que llevan la leche desde la mama hasta el pezón, y el **carcinoma lobulillar**, que comienza en los lobulillos que producen la leche materna (**Figura 1**). En cualquier caso, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por distintos subtipos moleculares con comportamientos diferentes.

En el momento del diagnóstico es posible que no existan síntomas, especialmente si el descubrimiento se produce en una mamografía de control. No obstante, es posible que la paciente pueda notar la presencia de un nódulo en la mama, dolor en la palpación, cambios en el tamaño de alguna de las mamas, alteraciones en la piel de la mama, cambios en el pezón (retracción, secreción) o aparición de un nódulo en la axila.

En líneas generales, se trata del **cáncer más común** en mujeres (también si se consideran ambos sexos, incluso por encima del cáncer de pulmón) y se estima que aproximadamente una de cada ocho mujeres lo padecerá en algún momento de su vida. Según se ha sugerido, representa el 20-30% de todos los casos de cáncer y continúa siendo la **primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino** a nivel global. De acuerdo a los datos de Eurostat (2018), la tasa estandarizada de mortalidad en España por esta causa fue de 23,4/100.000 habitantes, la más baja de la UE, si bien también es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, y la cuarta si se consideran ambos sexos (SEOM, 2022). Además, la incidencia en nuestro país va en aumento,



probablemente debido al incremento de la esperanza de vida y al alto grado de concienciación en la población sobre la importancia de la detección precoz, que se acompaña de programas de cribado con mamografía. El éxito de estos programas ha situado a España entre los países de la UE en los que más mamografías se realizan a mujeres de entre 50-69 años (Eurostat, 2018).

Los principales **factores de riesgo** para el desarrollo del cáncer de mama son la edad avanzada¹, la raza (es más frecuente en las mujeres de raza blanca), el consumo de alcohol, una menarquia temprana, una menopausia tardía, haber padecido previamente un cáncer de mama, la ausencia de embarazo (nuliparidad) o un primer embarazo tardío, la terapia hormonal sustitutiva prolongada y un historial familiar de cáncer de mama. Respecto a este último factor, a pesar de que en aproximadamente la mitad de los casos no se puede asociar la aparición de la enfermedad con una mutación o disfunción génica concreta, sí se conoce la relación del cáncer de mama con una

actividad aberrante en determinados genes, principalmente **BRCA-1** (*breast cancer-1*), **BRCA-2** (*breast cancer-2*), **CHEK2** y **TP53**.

El **tratamiento** del cáncer de mama dependerá en buena medida del **estadio** en que se encuentre el cáncer en el momento de diagnóstico. Si hablamos de un carcinoma ductal *in situ* (estadio 0), la cirugía puede ser suficiente y, en caso de que exista sobreexpresión de receptores hormonales (RH), se puede realizar terapia hormonal adyuvante. En los estadios I-III se encuentra un tumor de mayor tamaño y ya es posible encontrar cierta diseminación a ganglios linfáticos (mayor cuanto más avanzado es el estadio). En estos casos, además de la cirugía se debe realizar un tratamiento con radioterapia o quimioterapia, que incluirá también una terapia adyuvante o neoadyuvante frente al receptor HER2 cuando éste se encuentre sobreexpresado (HER2+). La terapia neoadyuvante puede ayudar a reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía. Cuando ya existen metástasis (estadio IV) el tratamiento puede

¹ La edad de máxima incidencia está por encima de 50 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años, pero aproximadamente un 6-10% se diagnostica en mujeres menores de 35-40 años.

ser similar al anterior pero complementado con tratamientos específicos dirigidos a aliviar los síntomas de las zonas donde se ha producido la metástasis. El tratamiento en estadio IV está dirigido a contener el crecimiento del tumor durante el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida de la paciente, sin fines curativos actualmente.

Por otra parte, la presencia de receptores hormonales en las células tumorales es un elemento a considerar en el diagnóstico, en el tratamiento e incluso en el pronóstico del cáncer de mama. Los principales receptores hormonales de interés a este respecto son los de estrógenos y los de progesterona. Alrededor de tres cuartas partes de los carcinomas mamarios diagnosticados son positivos a **receptores estrogénicos** (RE+): tal hecho permitió abrir una vía terapéutica que consiste bien en el uso de bloqueadores de los receptores de estrógenos, como tamoxifeno o fulvestrant, o bien en la inhibición de la producción de estrógenos (inhibidores de la aromatasa), mediante fármacos como anastrozol, letrozol o exemestano. Los carcinomas RE+ tienen por lo general un mejor pronóstico que aquellos en los que no hay sobreexpresión de receptores hormonales estrogénicos (RE-).

En los casos de **tumores RE-** localizados o localmente avanzados, el tratamiento farmacológico se basa en el empleo de agentes quimioterapéuticos citotóxicos (**Tabla 1**). Se pueden destacar por su uso en cáncer de mama los siguientes:

- **Antraciclinas** como la doxorubicina y la epirubicina, que actúan como intercalantes, constituyen tratamientos de primera línea en el cáncer de mama, en monoterapia o combinadas con otros agentes como ciclofosfamida o 5-fluorouracilo. Hoy en día existen presentaciones de antraciclinas liposomadas o pegiladas, lo cual ha permitido reducir su

toxicidad cardiaca y mejorar el perfil general de efectos adversos.

- Los **taxanos**, que actúan como antimetabólicos por interferencia con los microtúbulos citoplasmáticos, son también de interés terapéutico en este tipo de neoplasias. Paclitaxel y docetaxel son fármacos muy activos en el cáncer de mama, con tasas de respuesta en monoterapia del 35% al 45% y del 35% al 60%, respectivamente.
- La **capecitabina** se metaboliza a 5-fluorouracilo, un inhibidor de la timidilato sintasa esencial para la síntesis de timidina, lo que interfiere en la síntesis *de novo* del ADN. Ha mostrado su capacidad para inducir una tasa de respuesta entre el 20% y el 40% en monoterapia. Su combinación con docetaxel aumenta la eficacia.

Con independencia de si hay o no una presencia relevante de receptores hormonales en las células tumorales, el pronóstico del cáncer de mama está fuertemente condicionado por la presencia o ausencia en la superficie de la célula tumoral del **receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)**, también denominado *homólogo 2 del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica* (ErbB-2). Por ejemplo, los tumores de mama positivos para el receptor de hormonas (RH+) y negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-), que dependen de los estrógenos para su supervivencia y crecimiento², tienen mejor pronóstico en estadios avanzados que el conjunto de cánceres de mama metastásicos, siendo la mediana de supervivencia global en este subgrupo de entre 2,5-4 años; en la actualidad aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- están vivas más allá de los 5 años.

Según se ha indicado, el HER2 es un tipo de receptor transmembrana que

Tabla 1. Agentes citotóxicos activos en cáncer de mama. Tomado de (Martínez-Jáñez *et al.*, 2017).

Antraciclinas: Adriamicina Epirubicina Antaciclinas liposomales	Antimetabolitos: Metotrexato Pemetrexed
Taxanos: Docetaxel Paclitaxel Paclitaxel albúmina	Alcaloides de la vinca: Vinorelbina Vinblastina Vinflunina
Complejos de platino: Carboplatino Cisplatino	Agentes electrofílicos: Ciclofosfamida
Fluoropirimidinas: Capecitabina 5-fluorouracilo	Otros: Gemcitabina Etopósido Eribulina

pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y está también relacionado con la proliferación y la diferenciación celular, con un papel relevante en el desarrollo del tejido mamario. A pesar de que no se conocen ligandos de alta afinidad que se unan a los dominios extracelulares del receptor, sí se ha descrito su activación por unión a otros receptores de la misma familia (dimerización), lo que conduce a que se produzca la fosforilación de los dominios intracelulares a través de una tirosina cinasa (TK) intrínseca. Esto deriva en la activación de diversas cascadas de señalización mediante segundos mensajeros, entre las que destacan las vías de las MAP cinasas y PI3 cinasas, responsables en buena medida de la función de proliferación y diferenciación celular.

Sin embargo, la **sobreexpresión del receptor HER2** en el cáncer de mama exacerba las funciones mencionadas, favoreciendo una elevada resistencia a la apoptosis en la célula tumoral, la proliferación y el desarrollo de metástasis. Esta sobreexpresión se produce en un **20-30%** de los carcinomas mamarios diagnosticados y se asocia a un peor

² En estos tumores los estrógenos permiten la proliferación celular a través de la estimulación de la progresión a través de la fase G1 del ciclo celular, donde el eje de señalización formado por la ciclina D1, la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 y la proteína del retinoblastoma (pRB) tienen una importancia crucial.

pronóstico por aumento de la agresividad tumoral y la frecuencia de recidivas y se asocia también a una menor supervivencia. La importancia terapéutica de este descubrimiento fue notable, dado que ha supuesto la apertura de una **nueva vía de tratamientos farmacológicos** diseñados específicamente para contrarrestar la actividad de HER2. Esto se ha conseguido hasta la fecha principalmente mediante cuatro fármacos con mecanismos de acción distintos y, en ocasiones, complementarios, que se describen a continuación.

- **Trastuzumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a la porción extracelular del receptor HER2, lo que provoca la inhibición del receptor y su destrucción por mecanismos inmunológicos a través de una respuesta citotóxica mediada por células. Está aprobado para uso en monoterapia, en combinación con quimioterapia o en combinación con un inhibidor de la aromatasa para tratamiento del cáncer de mama metastásico o precoz positivo para HER2. La introducción de trastuzumab supuso un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y una reducción de las recaídas. El ensayo pivotal conducente a su autorización probó que la combinación con epirubicina-ciclofosfamida y paclitaxel aumentaba la respuesta respecto al solo uso de los agentes quimioterápicos (50% vs. 32%), prolongaba su duración en 3 meses (desde 6,1 a 9,1 meses), mejoró la supervivencia global (17,9 meses vs. 24,8 meses) y redujo la probabilidad de muerte en un 20%. En un estudio de seguimiento durante 11 años en el que se incluyó a 5.102 pacientes, el tratamiento con trastuzumab durante un año aumentó significativamente la supervivencia global en comparación con el grupo control (HR: 0,74; IC_{95%}: 0,64-0,86).
- **Pertuzumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la dimerización de HER2 por unión a su subdominio de dimerización II, inhibiendo así el inicio de la señalización intracelular desencadenado por la autofosforilación. Solo se encuentra aprobado en

España en combinación con trastuzumab, pues la asociación ejerce una eficacia sinérgica y no se ha observado un incremento inaceptable de la toxicidad. De los dímeros que forma HER2, el heterodímero HER2-HER3 es el que con mayor potencia contribuye a activar la proliferación tumoral, por lo que su bloqueo por pertuzumab dificulta la aparición de resistencias al tratamiento con trastuzumab y mejora su eficacia. Se usará para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz y alto riesgo de recaída.

- **Trastuzumab emtansina (T-DM1)** es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab unido mediante un enlace covalente al inhibidor de microtúbulos DM1. Esta combinación aumenta la selectividad por las células que sobreexpresan HER2: al producirse la unión al receptor, mediada por trastuzumab, el conjugado es internalizado por la célula y degradado en los lisosomas, lo que produce la liberación de los catabolitos citotóxicos de DM1, que inhiben la tubulina. Tiene indicación como tratamiento único del cáncer de mama precoz o metastásico positivo para HER2 en pacientes que previamente han recibido un taxano y otra terapia dirigida frente a HER2. Los principales efectos adversos descritos, como náuseas, hemorragia o dolor de cabeza, por lo general presentan un carácter leve, si bien se han documentado reacciones adversas de grado 3 y 4, como trombocitopenia, aumento de transaminasas, anemia o hipopotasemia.
- **Lapatinib** es un inhibidor de los dominios intracelulares de los receptores ErbB-1 (EGFR o HER1) y ErbB-2 (HER2). Actualmente, se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en combinación con capecitabina o con trastuzumab en pacientes que han mostrado respuesta previa al tratamiento con trastuzumab. Sin embargo, tras una mediana de 6,9 años de seguimiento de las pacientes incluidas en el

ensayo pivotal, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global entre el tratamiento combinado de lapatinib con trastuzumab y trastuzumab en monoterapia. También está indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas en las que se desaconseja la quimioterapia. Su uso puede provocar reacciones adversas graves (grado 3 o 4) como arritmias, neumonitis o diarrea intensa, que pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o incluso la suspensión definitiva.

- **Tucatinib**: presenta un mecanismo de acción similar a lapatinib. Está autorizado por la EMA con indicación, en combinación con capecitabina y trastuzumab, en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado o metastásico, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento anti HER2. En España no se encuentra comercializado.

Otras líneas terapéuticas usadas en tumores HER2+ se orientan a frenar la vasculogénesis y la angiogénesis en el contexto metastásico, como es el caso del anticuerpo monoclonal **bevacizumab**. La diana de este anticuerpo monoclonal es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), cuya neutralización frena el crecimiento tumoral al impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos.

A pesar de que, como se puede apreciar, el arsenal terapéutico frente al cáncer de mama HER2+ se ha ampliado notablemente en los últimos años, especialmente con la incorporación de trastuzumab, todavía encontramos una laguna terapéutica en pacientes que sufren recidivas tras el tratamiento adyuvante con este anticuerpo monoclonal. Estas recidivas suelen cursar con metástasis a distancia, frecuentemente en el SNC, y tienen mal pronóstico. Por este motivo, cobra interés disponer de nuevos tratamientos que amplíen las líneas de ataque al receptor HER2, sobre todo en estadios precoces.

Acción y mecanismo

Neratinib es un inhibidor selectivo e irreversible la tirosina cinasa del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica (ErbB). Su acción inhibitoria impide que se desencadene la cascada de señalización intracelular por segundos mensajeros mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de EGFR (o HER1), HER2 y HER4, o sus heterodímeros activos con HER3. Así, el resultado es una inhibición sostenida de estas vías promotoras del crecimiento en los tumores de mama con amplificación o sobreexpresión de HER2 o con mutaciones de HER2, con lo que reduce la progresión tumoral. En base a ello, neratinib ha sido aprobado en España en el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/

amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento de trastuzumab hace menos de un año.

Al unirse al receptor HER2, el nuevo fármaco reduce la autofosforilación tanto de HER1 como de HER2, privando a las vías de señalización posteriores (MAPK y PI3K) de una primera señal, lo que provoca una intensa y prolongada inhibición de la proliferación de las células tumorales *in vitro*, con una concentración inhibitoria 50% (CI50) inferior a 100 nM. *In vivo*, neratinib mostró actividad anticancerígena en tumores positivos para HER2 en xenoinjertos en ratones. Dado su mecanismo de acción, el fármaco puede continuar siendo activo incluso cuando han aparecido resistencias a trastuzumab (EPAR, 2018).

Además, cabe resaltar que durante los ensayos clínicos se observó una mejor respuesta en pacientes con neoplasias RE+. Aunque el mecanismo exacto por el que ocurre esto no se conoce, podría explicarse porque en los casos en que coexiste una sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales se produce una desensibilización de estos últimos que lleva a la ausencia de respuesta al tratamiento antitumoral. De esta manera, el bloqueo de la actividad de HER2 impide la interacción con el receptor hormonal, que se re-sensibiliza como mecanismo de supervivencia tumoral y puede volver a responder al tratamiento con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa (AEMPS, 2022).

Aspectos moleculares

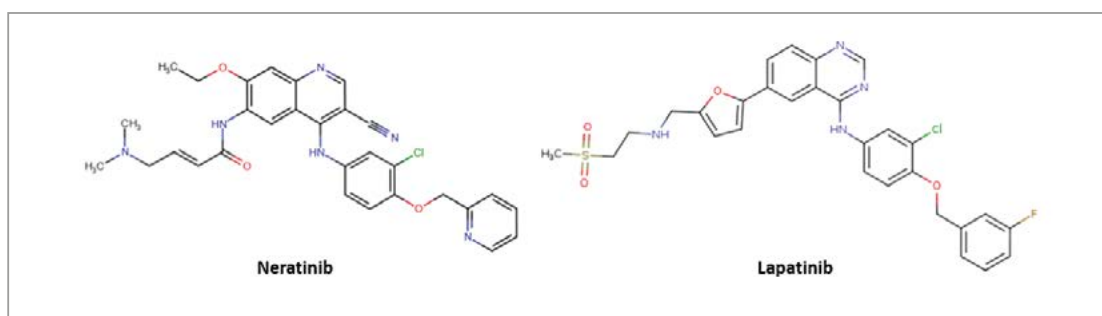
Desde el punto de vista de la estructura química, neratinib es una quinazolina cuyo nombre químico oficial –según nomenclatura IUPAC– sería (E)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-il metoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il}-4-(dimetilamino)but-2-enamida, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$ y con un peso molecular de 673,11 g/mol. En su forma pura se presenta como un polvo higroscópico blanquecino-amarillento, cuya solubilidad acuosa

aumenta a pH ácido. En forma de sal, como neratinib maleato, tiene una solubilidad máxima a pH 1,2 y se reduce drásticamente a partir de pH 5,0. Como se puede observar en la molécula (**Figura 1**), neratinib no presenta ningún centro quiral, presentando su estructura policíclica una marcada analogía con la de lapatinib.

La inhibición irreversible de HER1, HER2 y HER4 se produce mediante la formación de un enlace covalente con

un residuo de cisteína (Cys-773), poco habitual en general en las proteínas cinasas pero que está presente en estos miembros de la familia ErbB (Wissner *et al.*, 2008). Este enlace covalente es el responsable del carácter irreversible de la inhibición del receptor y se suma a otros enlaces más débiles (por puente de hidrógeno) que también se producen en inhibidores reversibles, como lapatinib.

Figura 2. Estructuras químicas de neratinib y lapatinib.



Eficacia y seguridad clínicas

El ensayo clínico pivotal **ExteNET**, base para la autorización de comercialización de neratinib, fue un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo –grupos paralelos– que se realizó en un total de 2.840 mujeres de ≥ 18 años con cáncer de mama en estadios iniciales (II-IIIc) que presentaban sobreexpresión del receptor HER2 y que previamente habían recibido terapia adyuvante con trastuzumab y sin evidencia de recidiva posterior. Las pacientes fueron asignadas al azar (1:1) a recibir por vía oral bien neratinib 240 mg/día (n= 1.420) o bien un placebo equivalente (n= 1.420) en una única toma diaria durante un periodo de 12 meses de tratamiento, salvo recidiva o necesidad de discontinuación por toxicidad grave que requiriera ajustes posológicos. No se permitió el tratamiento conjunto con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia, pero sí se permitió el uso de bifosfonatos, la continuación del tratamiento previamente instaurado, el de complicaciones debidas a neratinib y el de hormonoterapia adyuvante en aquellas pacientes con tumores RH+.

Entre las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se pueden destacar una edad media de 52 años, un 81% de raza blanca, todas tenían buen estado de salud general (puntuación ECOG 0 en el 92% y ECOG 1 en el 8%), y la afectación ganglionar del tumor se comprobó en el 77% de las pacientes (47% entre 1 y 3 ganglios afectados y el 30% con ≥ 4 ganglios afectados). Al inicio, el 57% de las pacientes tenía sobreexpresión de receptores hormonales (RH+).

El estudio, cuyo protocolo sufrió diversas modificaciones, se diseñó en tres partes o fases: la parte A consistió en el seguimiento durante los 2 primeros años para obtener datos para el análisis de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi), cuya comparativa entre neratinib y placebo fue la variable principal de

eficacia del estudio; la parte B consistió en el seguimiento desde los 2 a los 5 años desde el inicio, para el seguimiento de las recidivas y las muertes conocidas (aceptaron el ingreso a esta fase el 75% de las pacientes incluidas); finalmente, la parte C consistió en el análisis de la supervivencia global (SG) a largo plazo. Entre las variables secundarias se midieron, además de la SG, la supervivencia libre de enfermedad incluyendo carcinoma ductal *in situ* (SLE-CDIS), el tiempo hasta la aparición de enfermedad a distancia o el tiempo hasta la recurrencia a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Hay que tener en cuenta que solo el 72% de las pacientes completó la fase de tratamiento (61% en el brazo de neratinib y 83% en el grupo control) y que solo el 80% pasaron a la parte B de seguimiento (77% y 83%, respectivamente). Con esto presente, los primeros resultados divulgados (Chan *et al.*, 2016) para la población *por intención de tratar* revelan que, tras los 2 primeros años de seguimiento, se observó una mejora estadísticamente significativa de la tasa de SLEi: fue del 94,2% en el grupo de neratinib frente al 91,9% en el grupo del placebo, lo que supone una reducción del riesgo de invasión de la patología en un 34% (HR= 0,66; IC_{95%} 0,49-0,90; p= 0,008). En el subgrupo de pacientes con tumores RH+ se apreció un mayor beneficio en la tasa de SLEi, pero que seguía siendo modesto (95,3% en el brazo de neratinib vs. 90,8% en el brazo placebo; HR: 0,49; IC_{95%} 0,30-0,78; p= 0,001). Para los objetivos secundarios, en cambio, no se observó un beneficio clínico estadísticamente significativo, salvo en el caso de la SLE-CDIS (94,2% vs. 91,3%; HR: 0,61; IC_{95%} 0,45-0,83; p< 0,001).

Los resultados finales de eficacia del ensayo pivotal tras 5 años de seguimiento de las pacientes (Chan *et al.*, 2021), que proceden de un análisis retrospectivo de la historia clínica, confirman la mejora en la SLEi con

neratinib, cuya tasa fue del 90,2% en el brazo experimental y del 87,7% en el grupo control (HR: 0,73; IC_{95%} 0,57-0,92; p = 0,008). Se observa un beneficio absoluto del 2,5%, similar al obtenido en el análisis tras los dos primeros años, pero con una reducción del riesgo –expresado en términos del *hazard ratio*– algo menor. Los resultados para el subgrupo de pacientes RH+ son algo más prometedores, con una SLEi del 90,8% y del 85,7% para neratinib y placebo, respectivamente (HR: 0,5; IC_{95%} 0,41-0,82; p= 0,002).

Es preciso subrayar que, para la evaluación de la SG, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 8,06 años y se consideraron el 54% de las pacientes de la población *por intención de tratar* (746 en el grupo de neratinib y 796 en el grupo control), aquellas con ≥ 8 años de seguimiento. El número de muertes entre las pacientes tratadas con neratinib fue de 127 (8,9%) y entre las que recibieron placebo, de 137 (9,6%): en base a esos datos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ambas intervenciones (HR: 0,96; IC_{95%} 0,75-1,22). En el subgrupo de pacientes con tumores RH+ seguidas para el análisis de SG (n= 1.339, 23,5% de pacientes en cada brazo), el número de muertes fue de 55 (8,2%) en el grupo de neratinib y 68 (10,2%) en el grupo de placebo (HR: 0,83; IC_{95%} 0,58-1,18; p= 0,288), sin verse tampoco ninguna mejora clínicamente relevante a favor de neratinib.

Por último, merece una mención el estudio de fase 2, un solo brazo y multicohorte, que investigó la eficacia de la combinación de neratinib con capecitabina, especialmente para el caso de las recidivas con metástasis, incluidas aquellas a nivel de SNC. A pesar de las limitaciones del estudio, como carecer de un brazo de control, la variabilidad en el tratamiento previo de las pacientes y el escaso número de participantes (n= 49), los

resultados (Freedman *et al.*, 2019) parecen ser positivos especialmente a nivel de SNC, lugar recurrente y especialmente preocupante desde el punto de vista del pronóstico de las metástasis del cáncer de mama HER2 positivo. Otro estudio aleatorizado de fase 3, que comparó la combinación de neratinib + capecitabina (N + C) con la combinación de lapatinib + capecitabina (L + C), sugirió que la primera ofrece mejores resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y al periodo de tiempo hasta que fue necesario intervenir por metástasis a nivel de SNC (Saura *et al.*, 2020).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, se dispone de datos de 1.408 pacientes expuestas en monoterapia en el estudio ExteNET, y de hasta un total de 2.079 pacientes en monoterapia y 816 en terapia combinada si se toman en consideración otros estudios, por lo que el perfil toxicológico de neratinib parece también adecuadamente contrastado. Dicho perfil es importante, pues casi todas las pacientes experimentan algún evento adverso con su uso (99% con nerati-

nib vs. 88% con placebo en el estudio pivotal), estando fundamentalmente relacionados con el aparato digestivo; además, aproximadamente la mitad de estos son de grado 3-4 (49,7%).

En general, la reacción adversa más frecuentemente notificada con el uso de neratinib fue la diarrea (95% vs. 35% con placebo); en menor proporción, pero también frecuentes y más incidentes que con placebo, se reporta la aparición de náuseas (43% vs. 22%), fatiga (27% vs. 20%), vómitos (26% vs. 8%) o dolor abdominal (24% vs. 10%). La diarrea destaca, además, como el evento adverso de grado ≥ 3 más común (40% con neratinib vs. 2% placebo), muy destacada respecto a los vómitos (3% vs. 0,4%); de hecho, fue motivo de retirada en el estudio pivotal para el 17% de las pacientes tratadas con neratinib. En general, la incidencia de eventos adversos graves conducentes al abandono del tratamiento se veía aumentada en pacientes mayores de 65 años (sobre todo, diarrea e insuficiencia renal aguda). Se debe indicar que la diarrea parece más frecuente y severa durante el primer

mes de tratamiento, con una mediana de inicio de 2 días y una duración de 59 días, pudiendo ser prevenible con el uso de loperamida³.

Entre otros aspectos de seguridad reseñables para neratinib, destaca una mayor incidencia respecto a placebo de reacciones adversas hepáticas (12,4% vs. 6,6%), esencialmente elevaciones de transaminasas, aunque fueron muy escasos los casos de hepatotoxicidad grave. No parece que el fármaco vaya a inducir una toxicidad cardíaca a tener en cuenta, aunque no puede excluirse el riesgo en pacientes con cardiopatías graves previas (fueron excluidos de los estudios). Como sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la glicoproteína-P, su potencial perfil de interacciones farmacológicas debe ser vigilado estrechamente, tal y como demuestra la mayor incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con otros fármacos inhibidores de CYP (19% vs. 9% con placebo).

Aspectos innovadores

Neratinib es un nuevo inhibidor irreversible de la tirosina cinasa del receptor HER2 (también de HER1 y HER4 y sus heterodímeros con HER3) que, mediante su enlace de alta afinidad al sitio de unión del ATP, bloquea la cascada de señalización intracelular que se desencadena como resultado de la activación por dimerización de este receptor. Así, detiene la proliferación de la neoplasia activada por la sobreexpresión del receptor HER2. El medicamento ha sido autorizado

para su comercialización con indicación en adultos y por vía oral para el tratamiento adyuvante extendido del cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo (RH+) y sobreexpresión o amplificación de HER2, en pacientes que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

Esta aprobación se sustentó en un amplio ensayo pivotal de adecuado diseño, que evaluó su uso diario en

mujeres de ≥ 18 años con tumores de mama en estadios iniciales (II-IIIc) que sobreexpresaban el receptor HER2 y que previamente habían recibido –con éxito– terapia adyuvante con trastuzumab, sin evidencia de recidiva posterior. Más concretamente, derivó de un análisis *post-hoc* del subgrupo de pacientes con tumores RH+, en quienes el tratamiento con neratinib muestra un beneficio modestamente superior a placebo, cumpliendo el objetivo primario del

³ En este sentido, en el estudio de soporte CONTROL (Barcenas *et al.*, 2020) se analizó la eficacia profiláctica de loperamida (dosis inicial de 4 mg/día, escalable hasta 16 mg/día) en el control de la diarrea provocada por el tratamiento con neratinib en un subgrupo de 137 pacientes. La incidencia de diarrea de cualquier grado se redujo en comparación con el resultado mencionado para el estudio pivotal (77% vs. 95%), también en la incidencia de casos de grado ≥ 3 (31% vs. 40%). Sin embargo, como podía esperarse, la prevención con loperamida se asoció con una mayor incidencia de estreñimiento como evento adverso (56% vs. 8% en el estudio pivotal).

estudio: tras un tratamiento de un año se verificó un aumento neto en la tasa absoluta de supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a los 5 años de seguimiento de 5 puntos porcentuales (90,8% vs. 85,7% con placebo; $p = 0,002$), lo que suponía una reducción significativa del riesgo de invasividad del 42%. No se vieron, no obstante, cambios significativos en otras variables secundarias. También se mantienen incertidumbres sobre el beneficio a largo plazo con el uso de neratinib, tanto en términos de la SLEi como de la supervivencia global (SG), la variable clínica más robusta en oncología: tras un seguimiento superior a 8 años, en las pacientes con tumores RH+ HER2+ la tasa de mortalidad fue del 8,2% con neratinib y del 10,2% con placebo (HR= 0,83), no alcanzándose significación estadística.

Ese fue el subgrupo de pacientes que parece beneficiarse en mayor medida del uso de neratinib, pues los beneficios constatados en la población global de pacientes –con independencia del estado de expresión de receptores hormonales– no se consideran clínicamente relevantes. Este hecho, sin estar completamente dilucidado, podría deberse a una activación de los receptores hormonales como consecuencia de la inhibición de su interacción con HER2, si bien no puede descartarse que sea motivado por algunas limitaciones del estudio pivotal, como la exclusión de las pacientes RH- con recidivas tempranas, que podrían constituir un subgrupo de menor riesgo en el que las diferencias frente a placebo serían más difíciles de encontrar. Se requiere, pues, de estudios adicionales que permitan explicar el diferente resultado clínico según la expresión de receptores hormonales y aclarar si la indicación de neratinib puede extenderse a otros subgrupos de pacientes. De igual modo, se debe evaluar adecuadamente la influencia del fármaco sobre la calidad de vida, por su importancia en el contexto de un cáncer de mama.

El perfil toxicológico del fármaco, aunque en general manejable con medicación profiláctica o ajustes

posológicos, es importante y afectará negativamente a la calidad de vida de las pacientes. La práctica totalidad de ellas experimenta algún evento adverso con el uso de neratinib, en mayor medida que con placebo (99% vs. 88%); muchos son graves (50% vs. 13%) y requieren interrupciones de tratamiento: a los 2 años, casi la mitad de las pacientes había abandonado el estudio. Sobresale como reacción adversa más incidente y grave la diarrea (95%; 40% de grado ≥ 3), pero también se notifican con frecuencia notable ($> 20\%$) otras alteraciones del tracto gastrointestinal –náuseas, vómitos y dolor abdominal– y fatiga. La diarrea, más común en pacientes de edad avanzada, puede desencadenar otras comorbilidades (como insuficiencia renal aguda) y determina una tasa reseñable de interrupciones de neratinib (17%), si bien el uso preventivo de loperamida puede atenuar su duración y gravedad.

Según se ha sugerido en apartados anteriores, hasta hace poco las opciones de tratamiento en adyuvancia en pacientes con cáncer de mama precoz positivo para HER2 y RH han sido principalmente las combinaciones de terapia endocrina con quimioterapia y trastuzumab en uso secuencial o concomitante. También se han añadido en muchos casos agentes más recientes, como pertuzumab en pacientes con alto riesgo de recaída, o se ha usado trastuzumab emtansina en monoterapia en pacientes con enfermedad residual invasiva en mama o ganglios linfáticos tras adyuvancia basada en taxanos y terapia anti-HER2. Estos últimos casos representan a día de hoy la mayoría de las pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo que han sido tratadas, pero a ellas no se pueden extrapolar los datos clínicos disponibles para neratinib, lo que indudablemente limita su posicionamiento en práctica clínica, junto a la incidencia de diarrea grave y la alta tasa de abandonos (que pueden comprometer el cumplimiento de su pauta de 1 año de duración). De igual modo, se carece de datos relativos al posible uso de neratinib en pacientes que hayan sido

tratadas con lapatinib o en quienes no puedan completar tratamientos adyuvantes con trastuzumab por motivos de toxicidad, todo lo cual compromete la validez externa del ensayo.

En resumen, neratinib aporta un mecanismo de acción similar al de lapatinib, con ciertas particularidades, como la inhibición irreversible de la tirosina cinasa de HER2. Su utilidad clínica puede verse reducida tanto por las limitaciones de la evidencia comentadas como por el beneficio modesto mostrado en el ensayo pivotal (ligero aumento de SLEi frente a placebo y ausencia de mejora relevante en SG o en calidad de vida), a lo que se suma una alta toxicidad. Su potencial uso va dirigido a una fase posterior a la de trastuzumab en adyuvancia (o quimioterapia + pertuzumab o trastuzumab emtansina), contexto en que no parece cubrir la necesidad terapéutica de mejorar los resultados en supervivencia respecto al solo uso del tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab. Solo podría tener un balance beneficio-riesgo positivo en casos individuales en que dicho tratamiento no pueda completarse por motivos de seguridad, por lo que no parece incorporar ninguna mejora farmacológica sustancial ni modificar la terapéutica estándar de forma reseñable.

Valoración

Neratinib

▼Nerlynx® (Pierre Fabre)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA43.L01EH02. INHIBIDORES DE LA TIROSINQUINASA DEL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO (HER2).

Indicaciones autorizadas: Tratamiento adyuvante extendido en adultos de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Lapatinib	Tyverb®	Novartis	2011
Tucatinib	Tukysa®	Seagen	-

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Nerlynx® (neratinib). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181311001/FT_1181311001.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de neratinib (Nerlynx®) en el tratamiento del cáncer de mama precoz HER2+, RH+, tras tratamiento adyuvante a base de trastuzumab. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_69-2022-Neratinib.pdf?x25508.
- Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N et al.** CONTROL Study Investigators. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(9): 1223-30. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.012.
- Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ et al.** 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
- Chan A, Moy B, Mansi J, Ejertsen B, Holmes FA, Chia S et al.** ExteNET Study Group. 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. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.09.014. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 310.
- European Medicines Agency (EMA).** Nerlynx®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/CHMP/525204/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Eurostat - Oficina Europea de Estadística.** Cancer statistics. 2018. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics_-_specific_cancers.
- Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, Melisko ME, Parsons HA, Cropp AM et al.** Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2019; 37(13): 1081-9. DOI: 10.1200/JCO.18.01511.
- Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.** Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-343.
- Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA et al.** NALA Investigators. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(27): 3138-49. DOI: 10.1200/JCO.20.00147.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
- Wissner A, Mansour TS.** The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. *Arch Pharm (Weinheim).* 2008; 341(8): 465-77.