

## **INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/69/2022**

# **Informe de Posicionamiento Terapéutico de neratinib (Nerlynx®) en Cáncer de mama precoz HER2+, RH+, tras tratamiento adyuvante a base de trastuzumab**

**Fecha de publicación: 28 de julio de 2022**

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en las mujeres. Además, constituye la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España. La supervivencia del cáncer de mama está relacionada con el estadio de la enfermedad, siendo mayor en los estadios iniciales y menor en fase metastásica. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por distintos subtipos moleculares con comportamientos diferentes. Los distintos subtipos se definen en función de los biomarcadores presentes, cuya expresión condiciona el pronóstico y las opciones terapéuticas disponibles. Dentro de los principales receptores expresados en pacientes con cáncer de mama nos encontramos los receptores hormonales (RH) (estrogénicos y progestagénicos) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El cáncer de mama HER2 positivo representa entre un 20% y un 25% de todos los casos diagnosticados(1). El HER2 es un receptor importante en el desarrollo normal de la mama y de otros órganos del cuerpo. La sobreexpresión de la proteína ERBB2 o la amplificación del gen ERBB2 en los tumores de mama incrementa las funciones metabólicas del tumor, favoreciendo la proliferación tumoral. Esta característica se asocia a mayor agresividad y peor pronóstico (2).

La llegada de trastuzumab, terapia dirigida frente a HER2, supuso un gran avance en el tratamiento de esta patología. Previo a la introducción de las terapias dirigidas, el cáncer de mama HER2+ se asociaba a una menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con la enfermedad HER2-. En el ensayo HERA (3), se incluyeron 5.102 pacientes con cáncer de mama precoz HER2+. Tras el tratamiento quimioterápico indicado, las pacientes fueron aleatorizadas en tres grupos para recibir trastuzumab adyuvante durante 1 año o dos años o permanecer en un grupo de control de observación. Tras una mediana de seguimiento de 11 años, el tratamiento con trastuzumab durante un año aumentó significativamente la supervivencia global, siendo la Hazard Ratio (HR): 0,74, (IC95%: 0,64 a 0,86) en comparación al grupo control. Prolongar el tratamiento con trastuzumab hasta los dos años no mejoró significativamente los resultados.

Alrededor del 25 % de las pacientes siguen cayendo a pesar del tratamiento. El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama RH+/HER2+ recidivante es desfavorable, ya que la mayoría de las recidivas cursan con enfermedad

metastásica a distancia incurable, en este estadio la supervivencia a 5 años se sitúa en torno al 15%.

La prevención de la recidiva en pacientes con cáncer de mama precoz RH+/HER2+, a pesar del arsenal terapéutico disponible, sigue siendo una necesidad terapéutica no cubierta. Se están realizando esfuerzos para mejorar los resultados más allá de los logrados por trastuzumab. Ahora bien, los diferentes esquemas terapéuticos probados hasta ahora no han logrado los resultados deseados en el contexto del tratamiento adyuvante en pacientes tratadas sólo con cirugía. En cambio, se han obtenido resultados positivos con T-DM1 como tratamiento adyuvante en pacientes sin respuesta patológica completa tras la quimioterapia neoadyuvante.

Uno de los fármacos que se han utilizado en este escenario es pertuzumab. Este fármaco ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz y alto riesgo de recaída. Los datos que avalan esta indicación proceden del ensayo clínico APHINITY (4). En este estudio se aleatorizaron pacientes con cáncer de mama operable, HER2+, con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo, para ser tratadas con pertuzumab o con placebo, junto con la quimioterapia adyuvante estándar y trastuzumab durante un año (4). Con una mediana de seguimiento de 74 meses, las tasas de supervivencia global fueron del 94,8% para pertuzumab frente al 93,9% en el grupo placebo, siendo la HR de 0,85 (IC95%: 0,67 a 1,07) (5). Actualmente, pertuzumab no está financiado para esta indicación en España dentro del Sistema Nacional de Salud.

Lapatinib es otro fármaco del que se disponen de ensayos en este contexto. Los datos proceden del ensayo clínico ALTO (6). Según el protocolo del estudio, lapatinib se administró en monoterapia, simultáneamente con trastuzumab durante 1 año, o de forma secuencial durante 8,5 meses después de 3 meses de trastuzumab, utilizando como comparador trastuzumab durante un año. Después de una mediana de 6,9 años de seguimiento (7), la supervivencia global fue del 93%, 92% y 91% para lapatinib junto con trastuzumab, lapatinib y trastuzumab de forma secuencial y trastuzumab, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Lapatinib no ha recibido la aprobación por parte de la EMA para esta indicación.

En la actualidad, no hay ningún fármaco indicado tras el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab y neratinib tiene como objetivo cubrir esta necesidad terapéutica.

## NERATINIB (NERLYNX®)

Neratinib está indicado en adultos para 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 adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

### Farmacología

Neratinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa (TKI) del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritoblástica (ERBB). Este fármaco bloquea la transducción de la señal mediante la unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de 3 receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): EGFR (codificado por ERBB1), HER2 (codificado por ERBB2) y HER4 (codificado por ERBB4) o sus heterodímeros activos con HER3 (codificado por ERBB3). 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(8).

La dosis recomendada de neratinib es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Desde el punto de vista de la toxicidad y la tolerancia, podría ser necesaria la modificación de las dosis prescritas. Las pacientes deben comenzar el tratamiento en el plazo de un año tras finalizar el tratamiento con trastuzumab (8).

Neratinib debe tomarse con alimentos, preferiblemente por la mañana. Ante la omisión de una dosis, el tratamiento debe reiniciarse con la siguiente dosis prevista. Al administrar 240 mg de neratinib por vía oral, la absorción es lenta y las concentraciones plasmáticas máximas de neratinib se alcanzan unas 7 horas después de la administración. La administración de una dosis oral de 240 mg de neratinib durante una comida rica en grasas aumentó tanto la  $C_{max}$  como el AUC en aproximadamente un 100 %. Los tratamientos que aumentan el pH gastrointestinal son susceptibles de disminuir la absorción de neratinib, reduciendo su exposición sistémica.

La fijación de neratinib a las proteínas plasmáticas es elevada. Su unión a la albúmina supera el 98%, independientemente de la concentración de neratinib analizada. En cuanto a su metabolismo, neratinib se metaboliza mayoritariamente a nivel del CYP3A4. La administración junto con inductores potentes del CYP3A4 es capaz de disminuir notablemente las concentraciones de neratinib. Análogamente, la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4 incrementa considerablemente las concentraciones plasmáticas del fármaco. Neratinib se excreta por vía fecal principalmente.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no es necesario ajustar la dosis. Al no existir estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, se desaconseja su uso en este subgrupo de población. Respecto a la insuficiencia hepática, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) (8).

### Eficacia

La eficacia de neratinib se evaluó en el ensayo clínico ExTeNET con identificador 3144A2-3004. Este estudio presentaba un diseño fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de brazos paralelos. En el ensayo clínico se incluyeron mujeres de 18 años o más, con un ECOG 0-1. Las pacientes candidatas debían presentar cáncer de mama HER2+ en estadio I-III confirmado (si bien, en una enmienda posterior se modificó para que incluyera solamente el estadio II-IIIc), con ganglios axilares positivos, sin evidencia de recidiva tras el tratamiento con trastuzumab en adyuvancia. La expresión del receptor hormonal debía ser conocida. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama localizado tratado con cirugía con intención curativa. Las pacientes con biopsias positivas del ganglio centinela debían someterse a disección axilar. Las pacientes tenían que haber recibido tratamiento completo con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con antraciclina y/o taxano, o ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. Las pacientes tenían que haber completado el tratamiento adyuvante con trastuzumab. Si se había administrado menos de 12 meses, debían haber recibido al menos 8 dosis previas de trastuzumab semanal, o al menos 3 dosis previas de trastuzumab cada 3 semanas, pero se tenía que especificar que el paciente no podía recibir más dosis de trastuzumab, y carecer de otras comorbilidades significativas que les impidieran participar. No se permitía un antiHER2 distinto de trastuzumab en la neoadyuvancia.

El tratamiento con neratinib debía iniciarse transcurridas dos semanas desde la última dosis de trastuzumab y, a más tardar, dos años después de haber finalizado el tratamiento con trastuzumab. Una enmienda posterior limitó este período al año siguiente tras concluir el tratamiento con trastuzumab. La enmienda también modificó el criterio de inclusión para las pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante previo (quimioterapia con o sin trastuzumab), que inicialmente eran incluíbles independientemente de la respuesta patológica, pero que posteriormente solo eran candidatos si tenían cáncer invasivo residual tras la quimioterapia neoadyuvante en mama y/o axila. Se excluyeron del ensayo las que obtuvieron una respuesta patológica completa en mama y/o axila (RPC) y las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) residual. También se excluyeron las pacientes con evidencia de enfermedad local o regional recurrente o enfermedad metastásica previo al inicio del estudio, pacientes con angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares o infarto de miocardio en los 12 meses previos, pacientes con infecciones activas, síndrome del QT largo.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi), esta variable se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera recurrencia de uno de los siguientes eventos: tumor recurrente invasivo ipsilateral, cáncer de mama contralateral invasivo, recurrencia local/regional invasiva, recurrencia local/regional, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa. Algunas de las variables secundarias que se analizaron fueron la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad incluyendo el carcinoma ductal in situ (SLEi-SLPci), supervivencia libre de enfermedad a distancia y tiempo hasta la recurrencia a nivel del sistema nervioso central. El análisis de la calidad de vida se incluyó como criterio de valoración exploratorio, medida usando los cuestionarios FACT-B y EQ-5D. El ensayo constaba de tres periodos de evaluación: el análisis primario realizado a los 2 años, seguido de un análisis extendido a los 3-5 años y un análisis a largo plazo para determinar la supervivencia global (SG).

El protocolo del ensayo sufrió varias enmiendas derivadas de los múltiples cambios del patrocinador del ensayo que afectaron al diseño original del estudio. Las más importantes afectaron a los criterios de inclusión, el tamaño muestral y la duración del estudio.

La primera de estas modificaciones cambió los criterios de inclusión para incluir a pacientes de mayor riesgo (estadio II-IIIc, con ganglios positivos, que hubieran completado trastuzumab  $\leq 1$  año antes de la aleatorización), se redujo el tamaño muestral, y se modificó el análisis principal (análisis por intención de tratar modificado). La segunda modificación detuvo el reclutamiento de pacientes antes de alcanzar el objetivo inicial previsto y acortó la duración de la fase de seguimiento de 5 a 2 años, reduciendo aún más el tamaño muestral. La enmienda final del protocolo restableció el análisis primario original, es decir, la SLEi a los dos años en la población por intención de tratar (que incluía tanto a pacientes de bajo como de alto riesgo). Además, se restableció el seguimiento a 5 años, o más en el caso de la supervivencia global. Los datos correspondientes al período comprendido entre los años 3 y 5 se recopilaron de forma retrospectiva y previo consentimiento de las pacientes, siendo menor el número de pacientes disponibles a causa de las pérdidas sufridas durante el seguimiento (solamente el 75% de las pacientes volvieron a dar su consentimiento). Si bien el estudio inicial fue diseñado para incluir 3850 pacientes, las sucesivas enmiendas recortaron esta cifra y originaron cuatro poblaciones de análisis: la población por intención de tratar (ITT, 2.840 pacientes), la población ITT enmendada (aITT por sus siglas en inglés; 1.873 pacientes), la población con confirmación central de ERBB2 positivo (1.463 pacientes) y la población de seguridad (2.816).

Se aleatorizaron 2.840 pacientes en proporción 1:1 para recibir 240 mg neratinib o placebo. No se permitieron cruzamientos durante el ensayo. El tratamiento se administró durante 12 meses, hasta recurrencia de la enfermedad si ocurría antes, o hasta que la toxicidad exigiera su interrupción. Se autorizaron reducciones de dosis a 200 mg, 160 mg y 120 mg al día por toxicidad. Bajo ciertas condiciones, se permitió volver al nivel de dosis

previo. Se permitió el uso de terapia endocrina adyuvante para los tumores RH positivo, y el uso de bifosfonatos. Las pacientes se estratificaron según la expresión de los receptores hormonales (positivo o negativo), afectación ganglionar (1-3 vs.  $\geq 4$  ganglios positivos) y el régimen adyuvante con trastuzumab (concomitante con quimioterapia o secuencial).

Las características basales estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento. Las pacientes tenían una edad media de 52 años y poseían un buen estado general (ECOG 0: 92% y ECOG 1: 8%). El origen de la mayoría de las pacientes era caucásico (81%). Más de la mitad de las pacientes reclutadas presentaban receptores hormonales positivos (RH+:  $n=1.631$ , 57%), siendo el subgrupo de pacientes con enfermedad RH+ que había completado el trastuzumab en el plazo de 1 año desde la aleatorización, el grupo representativo de la población diana para la indicación que estamos evaluando ( $n=1.334$ , 47% de la población ITT) (12). El 24% carecía de ganglios linfáticos afectados, el 47% tenía de 1 a 3 ganglios linfáticos y el resto (29%), al menos 4 ganglios afectados. En relación con el estadio tumoral, aproximadamente el 70% presentaban un estadio tumoral II-III. La mediana de tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento adyuvante con trastuzumab hasta la aleatorización fue de 4,5 meses, y el 81% de las pacientes del estudio habían completado el tratamiento adyuvante con trastuzumab en el plazo de un año. Una cuarta parte de los pacientes de cada brazo habían recibido quimioterapia neoadyuvante (24,1% neratinib vs. 26,7% placebo). Alrededor del 80% de las pacientes habían recibido radioterapia adyuvante previa.

En el corte de los datos a los 2 años (análisis primario de eficacia, 07/07/2014), en la población total incluida, neratinib consiguió un beneficio estadísticamente significativo de la SLEi en la población de pacientes por intención de tratar. Durante este periodo se produjeron 70 eventos en el brazo de neratinib en comparación con 109 eventos en el brazo control, la reducción absoluta del riesgo fue del 2,3% (93,9% de pacientes con SLEi en el grupo activo vs. 91,6% en el grupo control), siendo la HR de 0,67 (IC95%: 0,50 a 0,91). En la mayoría de los casos, el lugar más frecuente de recidiva de la enfermedad fue la recidiva a distancia, con 51 (3,6%) y 71 (5,0%) pacientes en el brazo de neratinib y el brazo de placebo, respectivamente, seguido de la recidiva invasiva local/regional con 8 (0,6%) y 25 (1,8%) pacientes, respectivamente. Después de la enmienda 9, no hubo seguimiento prospectivo más allá de los 2 años y solamente se pudieron revisar los registros clínicos de las pacientes que volvieron a dar su consentimiento.

El análisis de seguimiento a 5 años estuvo disponible para las pacientes que dieron su consentimiento para este nuevo análisis, en total 2.117 pacientes (fecha de corte 01/03/2017). Como hemos señalado, la recopilación de eventos fue retrospectiva. El beneficio se mantuvo a los 5 años de seguimiento. El número de eventos fue de 116 con neratinib y 163 con placebo (HR: 0,73; IC95%: 0,57 a 0,92). La reducción absoluta del riesgo fue del 2,5% (90,2% vs. 87,7%).

El subgrupo de pacientes con enfermedad RH+ que había completado el trastuzumab en el plazo de 1 año desde la aleatorización representa a la población diana para la indicación que estamos evaluando. Este subgrupo abarcaba el 47% de la población incluida en el análisis por intención de tratar (ITT). En este subgrupo las tasas de SLEi a los dos años fueron del 95,3% y del 90,8% de las pacientes tratadas con neratinib y placebo respectivamente (HR:0,49; IC95%: 0,30 a 0,78), siendo la reducción absoluta del riesgo del 4,5%. Las recaídas a distancia fueron las recurrencias más frecuentes, seguidas de las recurrencias loco/regionales invasivas. El beneficio de neratinib se mantuvo, atendiendo los resultados obtenidos en el análisis a cinco años. El porcentaje de SLEi fue del 90,8% y de 85,7% para neratinib y placebo, respectivamente (HR: 0,58; IC95%: 0,41 a 0,82), siendo la reducción absoluta del riesgo del 5,1% y el NNT de 20. Ver tablas 1 y 2 del Anexo.

En el análisis de la supervivencia global, tras una mediana de seguimiento de 8,0 años, no se encontraron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (11). En el subgrupo de pacientes con enfermedad RH+ que había completado el trastuzumab en el plazo de 1 año desde la aleatorización (n=1.334), 53 (7,9%) de los 670 pacientes del grupo de neratinib y 68 (10,2%) de los 664 pacientes del grupo de placebo habían fallecido (HR de la supervivencia global: 0,79; IC95%: 0,55 a 1,13, (91,5% vs. 89,4%))

Se evaluó la calidad de vida mediante los cuestionarios FACT-B y EQ-5D. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida a favor de las pacientes del grupo control durante el primer mes de tratamiento: FACT-B: -2,9 (-3,7 a -2,0), EQ-5D: -2,7 (-3,7 a -1,7). Tras el 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.

## Seguridad

Durante el ensayo ExteNET, 2.816 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio (n = 1.408 pacientes en cada brazo). La mayor parte de las pacientes tratadas notificaron al menos un evento adverso (98,5% neratinib vs. 88,1% placebo). La diarrea fue el principal efecto adverso en las pacientes en tratamiento con neratinib frente a placebo (95,4% vs. 35,4%). En cuanto a las reacciones adversas de grado 3-4, la incidencia alcanzó el 49,7% en los tratados con neratinib, y el 13,1% en los tratados con placebo. Las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento en el 27,6% y en el 5,4% de las pacientes tratadas con neratinib y placebo, respectivamente.

En las pacientes tratadas con neratinib, el 39,9% notificó al menos un episodio de diarrea de grado  $\geq 3$ , otras reacciones adversas de grado  $\geq 3$  fueron menos frecuentes (<4%) entre las que destacaron las náuseas, fatiga, vómitos y dolor abdominal. En la mayoría de los casos, la diarrea apareció en el primer mes de tratamiento. La profilaxis antidiarreica no era obligatoria, pero se recomendó a las pacientes que tomaran loperamida al primer evento diarreico. El 91,6%

de las pacientes tratadas con neratinib tomaron medicación antidiarreica frente al 43,5% en el brazo placebo. La loperamida como profilaxis secundaria fue empleada por el 38,9% de las pacientes del brazo de neratinib frente al 16,5% de los tratadas con placebo. La duración media de la diarrea grado 3, definida como la suma de días de todos los episodios de grado 3, fue de 5 días para neratinib frente a un día para placebo.

Un total de 1.319 pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad dentro del subgrupo de pacientes objeto de indicación (receptores hormonales positivos que recibieron tratamiento con neratinib en el plazo de un año tras el tratamiento con trastuzumab). Dentro de este subgrupo, 662 y 657 pacientes recibieron neratinib y placebo, respectivamente. De las pacientes que recibieron neratinib, el 39,9% notificaron haber sufrido al menos un episodio de diarrea de grado  $\geq 3$  frente al 1,6% del grupo placebo.

El promotor realizó un análisis de seguridad incluyendo un total de 1.710 pacientes, que recibieron neratinib en ensayos clínicos. En total 1.680 (98,2%) notificaron al menos un acontecimiento adverso y 835 (48,8%) un acontecimiento adverso de grado 3-4. Concretamente, en 14 (0,8%) pacientes se comunicó un acontecimiento adverso mortal. En el ensayo ExteNET ocurrieron 2 eventos adversos fatales en el grupo tratado con neratinib, uno por leucemia mieloide aguda y otro por cáncer de mama metastásico. Los datos de seguridad de neratinib para la indicación evaluada proceden principalmente de los estudios ExteNET (9) y CONTROL (13), siendo el estudio ExteNET el que aportó el 82,3% de las 1.710 pacientes.

El ensayo clínico CONTROL se diseñó para evaluar de manera descriptiva la seguridad y la tolerabilidad de neratinib. Este estudio presenta un diseño abierto de fase II en el que se compara neratinib junto con profilaxis antidiarreica frente a una cohorte histórica de neratinib sin profilaxis impuesta por protocolo. Se incluyeron un total de 501 pacientes. El objetivo principal del ensayo fue determinar la incidencia y la gravedad de la diarrea en pacientes tratados con neratinib, valorando distintos esquemas antidiarreicos predefinidos.

Los principales criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 18 años, ECOG 0-1, con adenocarcinoma de mama en estadio I-IIIc confirmado histológicamente, sobreexpresión y/o amplificación de HER2, haber completado el tratamiento neoadyuvante y adyuvante con trastuzumab y ausencia de comorbilidades relevantes. A diferencia del estudio ExteNET, en el estudio CONTROL se permitió la inclusión de pacientes tratados previamente con pertuzumab o trastuzumab emtansina(T-DM1). Aproximadamente el 54% de las pacientes recibieron pertuzumab antes de iniciar el tratamiento con neratinib. Solamente tres pacientes recibieron T-DM1 previamente. Con los datos que tenemos disponibles actualmente (13), la incidencia de diarrea grado 3 fue del 31% en la cohorte de loperamida, del 28% con budesonida oral, del 21% con colestipol, del 32% en la cohorte de colestipol más loperamida a demanda y del 15% en la cohorte que recibió neratinib, escalando la dosis. La proporción de pacientes a los que se les retiró neratinib por diarrea fue del 20% con

loperamida, del 8% con budesonida, del 4% con colestipol, del 8% con colestipol junto con loperamida a demanda y del 3% la cohorte de neratinib escalando dosis.

### Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (14) proporciona una guía para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Según los datos disponibles a fecha de 05/06/2019, neratinib tuvo una puntuación A en cuanto a la magnitud del beneficio clínico según la escala descrita. Ahora bien, en 2021 se publicaron los resultados finales de supervivencia global del estudio ExteNET (11). Conforme a los nuevos datos, no se observó beneficio con neratinib respecto a placebo en supervivencia global a los 8 años, con una reducción absoluta del riesgo del 2,1%, siendo la HR de 0,79 (IC95%: 0,55 a 1,13). Con estos valores, neratinib obtiene una puntuación C en la escala ESMO-MCBSv1.1, utilizando el formulario 2a. El incremento en supervivencia global sería menor del 3% con un seguimiento igual o superior a 3 años. En un contexto curativo, neratinib no alcanzaría un beneficio clínico sustancial.

### DISCUSIÓN

El cáncer de mama precoz es una enfermedad susceptible de curación. El tratamiento actual consiste en cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida, todo ello en función del tipo y el grado tumoral y de la afectación de los ganglios linfáticos axilares.

El tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ se basa en tratamientos de quimioterapia junto con trastuzumab durante 12 meses de forma secuencial o simultánea. La adición de trastuzumab ha mejorado significativamente el pronóstico de este subgrupo de pacientes. Sin embargo, un elevado número de pacientes sigue recayendo.

La autorización de neratinib en pacientes adultas con cáncer de mama HER2 sobreexpresado/amplificado con RH positivo, que hayan completado la fase adyuvante con trastuzumab, se fundamenta en los resultados de eficacia de un análisis de subgrupos del estudio pivotal ExteNET. Este ensayo presentó un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 2.840 pacientes con una asignación aleatoria 1:1. El objetivo principal del ensayo fue comparar la SLEi de neratinib frente a placebo tras el tratamiento adyuvante con trastuzumab en tumores con independencia del estado del receptor hormonal. Desde el punto de vista de las características basales de la población por intención de tratar del ensayo ExteNET, se puede concluir que los dos brazos de tratamiento estaban bien equilibrados. Durante el ensayo se realizaron varias enmiendas que modificaron considerablemente el protocolo del ensayo. Tras tener en cuenta estas cuestiones, dentro del análisis por intención de tratar, el 81% había completado el tratamiento con trastuzumab en el plazo de un año.

De acuerdo con el análisis por intención de tratar, la eficacia de neratinib fue modesta. Neratinib mejoró de forma estadísticamente significativa la SLEi tanto a los 2 años como a los 5 años. En este último, la diferencia absoluta en comparación con el placebo fue solamente del 2,5%, con una HR de 0,73 (IC del 95%: 0,57 a 0,92). Sin embargo, la incertidumbre sigue siendo alta, en vista del amplio intervalo de confianza.

En el ensayo ExteNET, se eligió la SLEi como criterio de valoración principal, por considerarla un criterio de valoración sustitutivo de la supervivencia global. Según los datos obtenidos de la revisión sistemática publicada por Saad et al (15), la SLEi tendría una fuerte correlación con la supervivencia global, en pacientes con cáncer de mama precoz HER+. Sin embargo, esta correlación se ve amenazada cuando la tasa de eventos es baja (16), como ocurre en el ensayo ExteNET, disminuyendo la correlación entre ambas variables. En ausencia de datos maduros de supervivencia global, la SLEi podría ser una variable válida. Sin embargo, actualmente disponemos de los resultados definitivos de supervivencia global a largo plazo.

Una de las limitaciones del estudio es la elevada tasa de abandonos, puesto que aproximadamente la mitad de las pacientes habían salido del ensayo a los 24 meses de seguimiento. Por otro lado, durante los tres primeros meses se produjo un desequilibrio en la tasa de abandonos entre los brazos de tratamiento, 80 neratinib vs. 25 placebo. Las razones más frecuentes de abandonos fueron los eventos adversos y la solicitud por parte de las pacientes. En estos casos la censura podría ser informativa debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento. Se realizó una simulación para evaluar el impacto de los abandonos tempranos. Los resultados de la simulación de la SLEi fueron coherentes con los obtenidos en el análisis primario.

En relación al tratamiento previo, aproximadamente una cuarta parte de las pacientes incluidas en el ensayo habían recibido tratamiento neoadyuvante y tenían enfermedad residual tras la cirugía. La terapia neoadyuvante (quimioterapia con o sin trastuzumab) se utiliza cada vez más como parte del tratamiento estándar, al que se puede añadir otros fármacos como pertuzumab. En el estudio ExteNet se excluyeron las pacientes tratadas con fármacos dirigidos a HER-2 distintos a trastuzumab. Por tanto, la validez externa se ve limitada a este contexto.

Del total de 2.840 pacientes incluidos en el estudio ExteNET, 1334 (47%) pacientes formarían parte del subgrupo de pacientes objeto de la indicación autorizada, pacientes con cáncer de mama precoz HER2+, RH+, que hubieran completado el tratamiento con trastuzumab en el plazo de un año. En el análisis post-hoc, a los cinco años, neratinib proporcionó un beneficio estadísticamente significativo en SLEi, de relevancia modesta, siendo la reducción absoluta del riesgo a los 5 años del 5,1% y el NNT de 20. La relevancia de este beneficio se reduce, al no hallarse correlación con una mejora en supervivencia global. A los 8 años de seguimiento, el HR fue 0,79 (IC 95% 0,55-1,13), el porcentaje de pacientes con evento fue

del 7,9% en el grupo activo y del 10,2% en el grupo control.

Como se ha comentado previamente, los datos de eficacia que apoyan esta indicación se basan en un análisis *post hoc* del subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos que completaron la terapia adyuvante en el plazo de un año. Como no se trataba de un análisis predefinido, no se ajustó el riesgo alfa asociado a los contrastes múltiples. Esto conduce a una mayor probabilidad de resultados falsos positivos y de cometer un error de tipo I. Dado que el subgrupo de pacientes que completó el tratamiento con trastuzumab en el plazo de 1 año no estaba predefinido, la aleatorización no se estratificó por este factor, lo que no garantiza la comparabilidad de los brazos de tratamiento. Aunque los datos de SG se consideran finales, el bajo número de eventos y la prolongada supervivencia global de la enfermedad metastásica en la actualidad generan incertidumbres adicionales sobre su evolución a largo plazo teniendo en cuenta las curvas de SLEI y de SLE a distancia.

En el análisis de subgrupos del estudio ExteNET, se encontró un mayor beneficio en las pacientes con RH+ en comparación con las pacientes con RH-. La HR de SLEI en las pacientes RH+ fue de 0,6 (IC del 95%: 0,43 a 0,83) en comparación con las pacientes RH-, donde la HR fue de 0,95 (IC del 95%: 0,66 a 1,35).

Al analizar la probabilidad de interacción, encontramos una interacción moderada entre los dos subgrupos de pacientes en función del receptor hormonal ( $p$  de interacción = 0,0638). Hay que reconocer que puede haber cierta plausibilidad biológica para explicar los resultados obtenidos en el estudio ExteNET, dentro del subgrupo con RH+. Según los análisis realizados en cultivos celulares (18) tras la publicación del estudio ExteNET, los tumores RH+/HER+ eluden rápidamente el bloqueo del RH a través de la hiperactivación de la vía ERBB y a la inversa. La inhibición de la tirosina quinasa ERBB con neratinib activa la actividad de RH. En este caso, el bloqueo dual sobre el que actuarían neratinib y la terapia hormonal permitiría inhibir el aumento de la actividad compensatoria del RH y de HER2. Cabe también la posibilidad, como se especifica en el informe EPAR (12), que las pacientes con RH- inscritas en el estudio fueran un subgrupo de menor riesgo en comparación con las pacientes con RH+, al excluir a las pacientes con RH- con recidivas tempranas. Esto explicaría parcialmente la baja eficacia de neratinib, al excluir a las pacientes de mayor riesgo.

Con base en estos resultados podemos considerar que la razón biológica para que neratinib funcione preferentemente en el subgrupo de paciente RH+ sigue sin explicarse en gran medida.

Existen datos de eficacia clínica de neratinib en pacientes HER2+ RH-, por ejemplo, el estudio I-SPY 2 (19). En este estudio se realizó una aleatorización adaptativa para analizar la eficacia de neratinib junto con la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama precoz en neoadyuvancia. Las pacientes se clasificaron en ocho subgrupos predefinidos prospectivamente en función de

diferentes biomarcadores. Un subgrupo incluía pacientes HER2+ y receptores hormonales positivos y otro, pacientes HER2+ con receptores hormonales negativos. Las pacientes HER2+ recibieron neratinib o trastuzumab, en el brazo control, durante 12 semanas. De los ocho subgrupos de tratamiento, el subgrupo tratado con neratinib que presentó una mayor probabilidad de respuesta patológica completa fue el que presentaba HER2+ y RH-.

En relación con el perfil de seguridad, en el estudio ExteNET, la tasa de abandono de neratinib fue mayor que la del placebo. Asimismo, la tasa de acontecimientos adversos de grado  $\geq 3$  fue mayor con neratinib en comparación con placebo, un 49,7% frente a un 13,1%, respectivamente. Debido a la mayor incidencia de eventos adversos en el brazo de neratinib, existe un mayor riesgo de desenmascaramiento, debido a la detección de neratinib.

La diarrea fue el evento más frecuente en las pacientes tratadas con neratinib. Prácticamente todas las pacientes presentan diarrea durante el tratamiento. Según ficha técnica, el tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico. En el ensayo ExteNET, el 16,8% de las pacientes de brazo de neratinib abandonaron el ensayo por esta reacción adversa. En general, la duración de la diarrea es corta, suele aparecer en el primer mes de tratamiento y disminuye notablemente a partir del tercer mes.

Por lo que respecta al estudio CONTROL, el perfil de seguridad fue similar al del estudio ExteNET. En comparación, el tratamiento profiláctico de la diarrea redujo la incidencia, duración y gravedad de los episodios diarreicos, las reducciones de dosis y las interrupciones del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de diarrea siguió siendo elevada alcanzando al 79,6% de las pacientes tratadas con loperamida. Las tasas de diarrea grado 3 descendió al 30,7%. El ensayo CONTROL, es un estudio puramente descriptivo, por lo que no pueden extraerse conclusiones comparadas entre los distintos esquemas profilácticos.

La calidad de vida se evaluó mediante un cuestionario específico (FACT-B) y un cuestionario general (EQ-5D). Los cuestionarios se pasaron al inicio y a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses. El objetivo del análisis fue meramente exploratorio, no se pueden extraer conclusiones formales de los resultados.

Hasta el momento, las opciones de tratamiento en adyuvancia en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ positivo RH positivo con afectación ganglionar, junto a la terapia endocrina, son la quimioterapia con trastuzumab en uso secuencial o concomitante, al que se puede añadir pertuzumab en pacientes con alto riesgo de recaída, aunque actualmente esta indicación no está financiada; oT-DM1 en monoterapia en pacientes con enfermedad residual invasiva en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

La eficacia y seguridad de T-DM1 se ha evaluado en el estudio KATHERINE, fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con trastuzumab como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+

que habían recibido quimioterapia preoperatoria y trastuzumab (con o sin otro agente antiHER2 como pertuzumab) seguido de cirugía, con hallazgo de enfermedad residual invasiva en la mama o ganglios linfáticos axilares. Se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa para la variable principal SLEI en pacientes que recibieron T-DM1 en comparación con trastuzumab (HR=0,50, IC95% 0,39-0,64,  $p<0,0001$ ), sin alcanzarse las medianas de tiempo hasta el evento en ninguno de los dos grupos (% eventos 12,2 vs 22,2). Las estimaciones de Kaplan-Meier a 3 años de SLEI fueron del 88,3% frente al 77% en los grupos de T-DM1 frente a trastuzumab, respectivamente, lo que supone una reducción absoluta del riesgo del 11,3%.

En relación a la SG, variable secundaria, los resultados no fueron estadísticamente significativos, si bien el estudio no tenía la potencia suficiente para detectar un efecto en SG tras 10 años de seguimiento, y aunque no se ha detectado por el momento un efecto deletéreo, deberá confirmarse a largo plazo con la presentación de los datos finales de SG.

En relación a la seguridad, TDM1 presenta un perfil de seguridad menos favorable que trastuzumab, con mayor proporción de EA relacionados con el tratamiento (87% vs 45%), EA de grado  $\geq 3$  (26% vs 15%) y EA graves (5% vs 1%). Además, más pacientes suspendieron el tratamiento por EA con TDM1 que con trastuzumab (18% vs 2%), y redujeron la dosis o cambiaron a trastuzumab.

Pertuzumab está autorizado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída. El estudio pivotal que dio lugar a esta indicación fue el ensayo APHINITY, de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. En este estudio, en una población más amplia que la recogida en la indicación, pertuzumab asociado a trastuzumab y quimioterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2+ aumentó la tasa de SLEI en un 0,9% (HR 0,81, IC (0,66-1,00) frente al tratamiento con trastuzumab, quimioterapia y placebo a los 3 años de seguimiento. Dado que este incremento de la tasa de SLEI fue inferior al beneficio clínico esperado en el diseño del ensayo (reducción de 2,6% y HR de 0,75) en la población por intención de tratar, el CHMP decidió conceder la indicación para una población más restringida, en pacientes con alto riesgo de recaída, que serían aquellos con afectación ganglionar y/o receptores hormonales negativos. Un análisis exploratorio de SLEI a 6 años ha permitido identificar que las pacientes con afectación ganglionar se podrían beneficiar en mayor magnitud (beneficio en SLEI de 4,5%), de forma modesta de la adición de pertuzumab a pesar de que el test de interacción no fue significativo. Las pacientes cuyos tumores no expresan receptores hormonales no parecen tener un mayor beneficio de la adición de pertuzumab. En relación con el perfil de seguridad, un 6,9% más de pacientes tratadas con pertuzumab presentaron eventos adversos grado 3 o superior, en su mayoría relacionados con la diarrea y manejables con tratamiento de soporte. El estudio APHINITY excluyó a todos las pacientes que hubieran recibido algún tratamiento antitumoral previo (radioterapia,

quimioterapia, anti-HER2 u otros biológicos o inmunoterapia). Esto excluye a pacientes que hayan recibido neoadyuvancia, y es una importante limitación a la validez externa del estudio, pues implica a un alto número de pacientes.

Lapatinib es otro fármaco del que se disponen de ensayos en este contexto. Los datos proceden del ensayo clínico ALTTO (6). Según el protocolo del estudio, lapatinib se administró en monoterapia, simultáneamente con trastuzumab durante 1 año, o de forma secuencial durante 8-5 meses después de 3 meses de trastuzumab, utilizando como comparador trastuzumab durante un año. Después de una mediana de 6,9 años de seguimiento (7), la supervivencia global fue del 93%, 92% y 91% para lapatinib junto con trastuzumab, lapatinib y trastuzumab de forma secuencial y trastuzumab, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Lapatinib no ha recibido la aprobación por parte de la EMA para esta indicación.

En el estudio GeparQuinto (20) se evaluó el uso de lapatinib o trastuzumab tras quimioterapia neoadyuvante. En general se observó una mayor supervivencia global en las pacientes RH+ que en las RH-. Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG a favor de lapatinib (HR: 0,32; IC95%: 0,12 a 0,87) en las pacientes RH+, no existiendo diferencias en las pacientes RH- ( $p$  de interacción 0,033). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos fármacos en SLE. Las diferentes características de las poblaciones incluidas en los estudios, impide realizar comparaciones indirectas entre los distintos abordajes terapéuticos.

Se carece de evidencia que permita comparar el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab seguido de neratinib frente al uso de pertuzumab combinado con trastuzumab o T-DM1 en monoterapia en pacientes con alto riesgo de recaída. Las pacientes incluidas en el estudio ExteNET presentaban cáncer de mama en estadio II/IIIc, con ganglios positivos, si las pacientes habían recibido tratamiento neoadyuvante (lo habían recibido el 25,4% de las pacientes), fueron excluidas en caso de haber alcanzado RPC, o presentaban enfermedad residual invasiva, al igual que en el estudio KATHERINE, en el que todas las pacientes presentaban enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante. En el estudio APHINITY, ninguna paciente había recibido tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la población estudiada con neratinib son pacientes que no han presentado recurrencia a trastuzumab en adyuvancia, y esto puede justificar que las tasas de SLEi a los 2 y 5 años del estudio ExteNET sean superiores a la de otros estudios.

Tanto neratinib, como T-DM1 y la combinación pertuzumab-trastuzumab tienen un peor perfil de seguridad que trastuzumab en monoterapia. Sin embargo, es complicado establecer diferencias entre ambos tratamientos.

Neratinib se dirige a un tiempo posterior de tratamiento, pues se plantea como una terapia de adyuvancia extendida después de haber recibido trastuzumab. No hay evidencia del uso de neratinib tras un tratamiento adyuvante diferente

a trastuzumab, por lo que la decisión de utilizar un régimen adyuvante u otro debe ser previa.

Existe una laguna terapéutica en las pacientes con alto riesgo de recidiva (definidas como con afectación de los ganglios linfáticos) en las que no se puede completar el tratamiento adyuvante con trastuzumab debido a toxicidad, en las que se podría valorar el uso de neratinib. El beneficio de neratinib no se ha analizado específicamente en esta situación clínica, lo que supone una incertidumbre elevada. Sin embargo, asumiendo el modesto efecto global mostrado en el estudio y teniendo en cuenta que estas pacientes de alto riesgo no pueden beneficiarse del tratamiento con trastuzumab, neratinib podría ser una opción razonable para intentar cubrir este vacío. Según los criterios de inclusión del estudio ExteNET, las pacientes que habían recibido 8 dosis previas de trastuzumab semanal, o al menos 3 dosis previas de trastuzumab cada 3 semanas, eran elegibles para entrar en el ensayo.

Aunque puede darse una situación similar en aquellas pacientes que no han finalizado la adyuvancia con T-DM1 debido a toxicidad y concluyeron el tratamiento solo con trastuzumab no existe evidencia del uso de neratinib tras un tratamiento con T-DM1, aunque este sea subóptimo.

## CONCLUSIÓN

Los datos de eficacia disponibles para neratinib en la indicación evaluada derivan de un análisis post-hoc del subgrupo de pacientes con cáncer de mama precoz HER2+, RH+ que habían completado el tratamiento adyuvante con trastuzumab y comenzado tratamiento con neratinib dentro del primer año tras su finalización, dentro del ensayo ExteNET.

En este subgrupo de población, a los cinco años de seguimiento, neratinib alcanzó una SLEi del 90,8% frente al 85,7% del grupo de placebo; HR: 0,58; IC95%: 0,41 a 0,82, siendo la reducción absoluta del riesgo de 5,1%. Al analizar la supervivencia global, tras un periodo de seguimiento de ocho años, neratinib no logró ninguna diferencia en comparación con placebo (HR= 0,79; IC95% 0,55-1,13). Basándose en la evidencia actualmente disponible, no es posible extrapolar los datos del ensayo ExteNET a pacientes previamente tratadas con pertuzumab (en neoadyuvancia o en adyuvancia) o T-DM1 (en adyuvancia tras neoadyuvancia con terapias antiHer2), que representan a la mayoría de los pacientes con cáncer de mama precoz HER2 tratados en la actualidad.

Durante el ensayo clínico ExteNET, la mayoría de las pacientes notificaron al menos un evento adverso. El principal problema de seguridad de neratinib es la diarrea grave (grado  $\geq 3$ ). En la mayoría de los casos pudo tratarse con profilaxis antidiarreica, reducción de dosis o interrupción del tratamiento.

A partir de estos resultados y teniendo en cuenta las importantes limitaciones metodológicas, y múltiples modificaciones del protocolo, los datos sugieren un beneficio modesto en SLEi de neratinib frente a placebo, no habiéndose demostrado beneficio en supervivencia

global. Neratinib tampoco ha demostrado mejorar calidad de vida, ni disminuir la morbilidad de la enfermedad. Además, el tratamiento se asocia con una alta toxicidad, que se manifiesta principalmente en episodios de diarrea potencialmente graves.

Dada la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas en los diferentes estudios, y que el tratamiento con neratinib va dirigido a una fase posterior tras el uso de trastuzumab, no es posible comparar los datos de eficacia y seguridad, con los obtenidos por la combinación de quimioterapia con pertuzumab y trastuzumab, ni tampoco con T-DM1 en monoterapia. Por otra parte, en la práctica clínica actual la mayoría de las pacientes recibirán quimioterapia neoadyuvante incluyendo pertuzumab y en los casos de alto riesgo por enfermedad residual recibirán tratamiento adyuvante con TDM1, creando un contexto clínico en el que el tratamiento con neratinib carece de evidencia para su uso.

El tratamiento de adyuvancia extendida con neratinib no cubre la necesidad terapéutica a la que va dirigido, siendo el beneficio clínico limitado respecto al tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab. Solo en pacientes de alto riesgo de recidiva cuyo tratamiento adyuvante con trastuzumab no pudo completarse por toxicidad, la relación beneficio-riesgo podría evaluarse caso por caso.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **NERLYNX<sup>®</sup>** (neratinib) 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 adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.*

*La financiación se restringe al tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, en pacientes adultas con alto riesgo de recidiva (con afectación de los ganglios linfáticos) que no han podido completar el tratamiento adyuvante con trastuzumab. Las pacientes deben haber recibido al menos 8 dosis previas de trastuzumab semanal, o al menos 3 dosis previas de trastuzumab cada 3 semanas.*

## REFERENCIAS

1. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse

- and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
3. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch 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 (London, England)*. 2017;389(10075):1195-205.
4. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):122-31.
5. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuva. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2020:GS1-04-GS1-.
6. 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.
7. Moreno-Aspitia A, Holmes EM, Jackisch C, de Azambuja E, Boyle F, Hillman DW, et al. Updated results from the international phase III ALTTO trial (BIG 2-06/Alliance N063D). Elsevier Ltd. p. 287-96.
8. European Medicines A. Ficha técnica Nerlynx. 2018:1-35.
9. 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 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):367-77.
10. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1688-700.
11. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7.
12. European Medicines A. Assessment report: Nerlynx. 2018.
13. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1223-30.
14. Esmo. ESMO-magnitude of clinical benefit scale (ESMO-MCBS). 2021.
15. Saad ED, Burzykowski T, Saad D, Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Articles Lancet Oncol*. 2019;20:361-70.
16. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours--perspectives from clinical trials and clinical practice. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(13):2298-302.
17. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):617-28.
18. Sudhan DR, Schwarz LJ, Guerrero-Zotano A, Formisano L, Nixon MJ, Croessmann S, et al. Extended adjuvant therapy with neratinib plus fulvestrant blocks ER/HER2 crosstalk and maintains complete responses of ER  $\beta$  /HER2  $\beta$  breast cancers: Implications to the EXTENET trial. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(2):771-83.
19. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(1):11-22.
20. Untch M, Minckwitz G, Gerber B, Schem C, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab or Lapatinib in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(13):1308-16.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Vicente Gimeno.** Especialista en Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española Contra el Cáncer, el Foro Español de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

<b>Población objeto de indicación*: Subgrupo de pacientes HER2+, RH+, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.</b>				
Supervivencia libre de enfermedad invasiva. (5 años de seguimiento)	Neratinib N=670	Placebo N=664	HR (IC 95%)	p
Nº eventos	51	89	0,58** (IC95:0,41 a 0,82)	0,002
-Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	No alcanzada	---	---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	RAR (IC 95%)	NNT
Tasa estimada de eventos (%)	90,8 (IC95: 88,1 a 93,0)	85,7% (IC95:82,6 a 88,3)	5,1	20
* Análisis post-hoc ** Hazard ratio no estratificada				

**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

<b>Población objeto de indicación*: Subgrupo de pacientes HER2+, RH+, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.</b>				
Supervivencia Global (8 años seguimiento)	Neratinib N=670	Placebo N=664	HR (IC 95%)	p
Nº eventos	53 (7,9%)	68 (10,2%)	0,79 ** (IC95: 0,55 a 1,13)	0,203
-Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	No alcanzada	---	---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	RAR (IC 95%)	NNT
Tasa estimada de eventos (%)	91,5 (IC95: 88,9 a 93,5)	89,4 (IC95: 86,6 a 91,6)	2,1	NS
NS: No significativa; * Análisis post-hoc: ** Hazard ratio no estratificada				

**Figura 1.** SLEi a los dos años en la población objeto de indicación.

