

Neratinib (Nerlynx)

vid utvidgad adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer i tidigt stadium efter behandling med trastuzumab

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-09-18

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Neratinib (HKI-272) från Puma Biotechnology är en för peroralt bruk irreversibel tyrosinkinashämmare av de humana epidermala tillväxtfaktorreceptorerna HER1 (även kallad epidermal tillväxtfaktorreceptor; EGFR), HER2 och HER4 [1]. Läkemedlet har studerats som utvidgad adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer i framförallt stadium II–III efter behandling med trastuzumab [2]. Dosen av neratinib i studierna har varit 240 mg peroralt per dag under 12 månader [2,3].

Förväntat godkännande

Företaget lämnade in ansökan för neratinib till EMA i juni 2016 [4] och ett eventuellt godkännande förväntas under senare delen av 2017.

Kliniskt behov och patientpopulation

Bröstcancer står för 30 procent av alla nya cancerfall i Sverige och är den vanligaste tumörformen hos kvinnor [5]. Cirka 8 000 personer drabbas av bröstcancer varje år [5], andelen med HER2-positiv bröstcancer har i en studie varit 18 procent [6] och anges på internetmedicin vara knappt 15 procent i Sverige [7] vilket då skulle innebära 1 200 patienter. Amplifiering av HER2-genen och överuttryck av receptorn är associerat med en sämre prognos än HER2-negativa tumörer av liknande stadium och grad [8]. Upp till 26 procent av patienterna beräknas utveckla återkommande sjukdom [2]. Mellan 900 och 1 200 patienter skulle därmed kunna vara aktuella för behandlingen.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Nuvarande behandlingsalternativ för HER2-positiv bröstcancer omfattar [5]:

- kirurgi
- strålbehandling
- läkemedelsbehandling med cytostatika och trastuzumab, med eller utan endokrin terapi.

För personer med HER2-positiv bröstcancer i stadium II är förbehandling (neoadjuvant behandling) med cytostatika och trastuzumab högt prioriterat i Socialstyrelsens riktlinjer (prioritet 3), medan neoadjuvant behandling med en kombination av antingen

a) cytostatika, trastuzumab och lapatinib **eller**

b) cytostatika, trastuzumab och pertuzumab, medelhögt prioriterat (prioritet 6) [5].

Adjuvant behandling med trastuzumab i ett år till kvinnor med opererad HER2-positiv bröstcancer och hög risk för återfall är högt prioriterat (prioritet 3) [5]. Behandling med aromatashämmare i fem år som tillägg till kemoradioterapi och anti-HER2-terapi med trastuzumab till postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv och HER2-positiv tumör har fått prioritet 5. Man rekommenderar även att personer med metastaserad bröstcancer erbjuds nya vävnadsprover med en analys av hormonreceptorer och HER2 inför ställningstagande till läkemedelsbehandling (prioritet 4) [5].

Klinisk effekt

Effekten av neratinib har studerats i en fas III-studie, ExteNET (**Tabell 1**) [2]. ExteNET var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie av neratinib vid HER2-positiv bröstcancer stadium I–III efter neoadjuvant och adjuvant behandling med trastuzumab (Herceptin) initialt upp till två år före randomisering. Efter ändring av protokollet i februari 2010 inkluderades patienter med HER2-positiv bröstcancer stadium II–III som fullföljt behandling med trastuzumab upp till ett år tidigare. Totalt randomiserades 2 840 patienter i permuterade block stratifierade efter hormonreceptorstatus (östrogen- och/eller progesteronpositiv mot hormonreceptornegativ) och typ av adjuvant trastuzumabregim. Patienterna fick oral behandling med antingen placebo eller 240 mg neratinib per dag under 12 månader. Patienter med hormonreceptorpositiva tumörer, oavsett behandlingsgrupp, rekommenderades även hormonterapi. Det primära effektmåttet var invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) två år efter randomisering, vilket definierades som tid från randomisering till den första förekomsten av följande sjukdomsfria överlevnadshändelser: invasiv kontralateral bröstcancer, återfall av invasiv ipsilateral brösttumör, lokalt/regionalt invasivt återfall, fjärrmetastas och död oavsett orsak. Resultatbearbetning gjordes enligt principen intention-to-treat [2].

Totalt fullföljde 860 patienter i neratinibgruppen och 1 167 patienter i placebogruppen studien. I studien kunde man visa att förlängning av HER2-hämning med neratinib efter ett års standardbehandling med trastuzumab gav minskning av sjukdomsåterfall, särskilt hos hormonreceptorpositiva patienter [2]. Två år efter randomiseringen var iDFS 93,9 procent (95 % KI 92,4–95,2) i neratinibgruppen och 91,6 procent (95% KI 90,0–93,0) i placebogruppen vilket ger en absolut riskreduktion på 2,3 procent. Vid denna tidpunkt hade också patienterna i neratinibgruppen färre iDFS-händelser (dvs. färre fall av recidiv eller död) än i placebogruppen: 70 jämfört med 109 (stratifierad Hazard Ratio (HR) 0,67, 95 % KI 0,50–0,91; $p = 0,0091$) [2].

Det har diskuterats huruvida iDFS vid 24 månader är ett lämpligt mått och om inte begränsad medelöverlevnad (utan invasiv sjukdom) vore bättre [9]. Estimeringar baserade på publicerade data visar att neratinibbehandling i den ovan beskrivna studien gav 23,5 månads invasivfri överlevnad under tidsperioden på 24 månader, att jämföra med 23,0 månader för patienterna i placebogruppen [9]. I en subgruppsanalys fann man att hormonreceptorpositiva patienter hade god effekt av neratinib till skillnad från hormonreceptornegativa patienter [2]. Likaså var sekventiell trastuzumabregim att föredra framför samtidig trastuzumabbehandling, trastuzumabbehandling ett år eller mindre var att föredra framför behandling för mer än ett år

sedan och frånvaro av adjuvant eller neoadjuvant behandling jämfört med om man hade fått detta. Geografiskt fann man positiv effekt för kvinnor från Asien, Östeuropa och Sydamerika men inte för kvinnor från andra delar av världen [2]. Man bör beakta att subgruppsanalyser generellt brukar betraktas som hypotesgenererande och ska tolkas med försiktighet.

Inför ansökan om registrerings- och marknadsföringstillstånd i USA och Europa har tillverkaren även presenterat 5-årsresultat för iDFS vilket med neratinib var 90,4 procent jämfört med 87,9 procent med placebo (HR 0,74; $p = 0,017$) [10]. För både hormonreceptor- och HER2-positiva bröstcancerpatienter var iDFS 91,7 procent jämfört med 86,9 procent med placebo (HR, 0,59; $p = 0,002$) [10].

Kliniska observanda

Den vanligaste biverkningen var grad 3 diarré (dvs. inkontinens, svåra magsmärter och avföring 7–9 gånger per dag [11]) vilket förekom hos 40 procent av patienterna i neratinibgruppen i ExteNET-studien [2]. Andra biverkningar som var vanligare i neratinibgruppen var mildare diarré ($n = 22$, $n = 1$ i placebogruppen), kräkningar ($n = 12$, $n = 1$ i placebogruppen) och dehydrering ($n = 9$, $n = 1$ i placebogruppen). Diarré ledde till dosminskningar hos 372 patienter (26 %) i neratinibgruppen jämfört med hos åtta patienter (1 %) i placebogruppen och utsättande av läkemedlet hos 237 patienter (17 %) i neratinibgruppen och tre placebobehandlade patienter (<1 %) [2]. En efterföljande fas II-studie genomfördes för att undersöka om profylaktisk behandling med loperamid kunde minska förekomsten av grad 3/4 diarré [12]. Data från den studien visade att grad 3 diarré vid behandling med neratinib reducerades till cirka 16 procent med profylaktisk behandling med loperamid [13]. Till skillnad från andra HER2-läkemedel var förekomsten av kardiell toxicitet av neratinib beskriven som minimal i de analyser som gjorts hitintills [2]. Man bör dock vara medveten om det begränsade patientantalet vilket gör att förekomst av hjärttoxicitet i frekvens under 1/4 000 kan missas [14].

Totalt avled sju patienter under studien: fyra i neratinibgruppen (två av okänd orsak, en av primär hjärntumör, en av akut myeloisk leukemi) och tre i placebogruppen (en hjärnblödning, en hjärtinfarkt, en magsäckscancer) [2]. Dödsfallen var inte relaterade till sjukdomsprogress efter avslutade behandling och bedömdes inte ha samband med den studerade behandlingen [2].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En fas III-studie, NALA, jämför neratinib plus kapecitabin med lapatinib plus kapecitabin för patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer efter två eller fler tidigare behandlingar [15]. Denna studie har som primär utfallsvariabel progressionsfri överlevnad och planerar att inkludera 600 patienter [15].

Neratinib utvärderas i fas III-studier vid HER2-positiv metastaserad bröstcancer (kombinationsbehandling, bland annat med trastuzumab [16]) och i fas II-studier mot bland annat metastaserad kolorektalcancer (kombinationsbehandling) [17], icke småcellig lungcancer [18] och solida tumörer med aktiverande HER2-, HER3- eller EGFR-mutationer [19, 20]. En fas II-studie tittar på behandling med eller utan fulvestrantberoende på östrogenreceptorstatus, för patienter med HER2-muterad bröstcancer [21].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Pertuzumab som adjuvant behandlingstillägg till trastuzumab och kemoterapi studeras vid operabel HER2-positiv bröstcancer [22].

Kostnad

Det saknas uppgifter om kostnad för neratinib i dagsläget. Pris för andra kinashämmare som används vid behandling av solida tumörer ligger på en kalkylerad årskostnad mellan 160 tkr och 590 tkr [23].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Uppskattningsvis kan det röra sig om mellan 900 och 1 200 patienter. Om neratinib godkänns blir det som tilläggsbehandling till nuvarande adjuvanta behandling vilket därmed kommer att innebära ökade kostnader. Biverkningar i form av diarré av relativt uttalad grad kan kräva ytterligare vårdinsatser som tillkommer till läkemedelskostnaden.

Uppföljningsmöjligheter

Samkörning av registerdata från Cancerregistret. INCA läkemedelsregister kan användas av dem som valt att fortsätta med detta register, för övrigt sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Läkemedlet finns inte godkänt på andra marknader. Företaget lämnade in en registreringsansökan till FDA som inkluderade data från ExteNET studien och fas II-studien med loperamid i juli 2016 och har nu fått positivt utlåtande [24].

Troliga framtida försäljningsargument

Behandlingsresultaten visar minskad risk för återfall eller död vilket lär framhållas. Vidare kommer företaget sannolikt att framhålla att det finns ett kvarvarande påtagligt kliniskt behov av mer effektiv behandling även om trastuzumab har förbättrat prognosen för personer med tidigt stadium HER2-positiv bröstcancer [25].

Författare

Alan Fotoohi
Specialistläkare i klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset,
Stockholms läns läkemedelskommittés
expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar

Mia von Euler
Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi
Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga (författare + expert)

Tabell 1. Data om studien ExteNET [2, 10].

Studie	ExteNET neratinib vs placebo; fas III (2, 3)
Design	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie
Antalet randomiserade patienter	2 840, dvs. 1 420 till behandling med neratinib resp. placebo
Inklusionskriterier	Vuxna kvinnor (> 18 år förutom i Japan där åldersgränsen var 20 år) med HER2-positiv bröstcancer, initialt stadium I–III, efter februari 2010 stadium II–III, tidigare behandling med trastuzumab i minst 2 år och efter ändring 1 år
Exklusionskriterier	Kliniskt signifikant kardiologisk, gastrointestinal eller psykiatrisk samsjuklighet eller oförmåga att svälja tabletter
Jämförelsearmar	Randomisering till oralt neratinib 240 mg dagligen eller placebo under ett år
Uppföljningstid	Uppföljning 2 år eller fram till döden
Primär utfallsvariabel	Invasiv sjukdomsfri överlevnad 2 år efter randomisering
Sekundära utfallsvariabel	Invasiv sjukdomsfri överlevnad som inkluderade duktala carcinom in situ, tid till metastasering, fjärrmetastafri överlevnad, förekomst av CNS-återfall, total överlevnad och säkerhet
Resultat primärt utfallsmått	Vid två års uppföljning hade 70 invasiva händelser inträffat i neratinibgruppen jämfört med 109 händelser i placebogruppen (HR 0,67, 95 % KI 0,50–0,91; $p = 0,009$). Två års invasiv sjukdomsfri överlevnad var 93,9 % (95 % KI 92,4–95,2) i neratinib gruppen och 91,6 % (95 % KI 90,0–93,0) i placebogruppen.
Resultat sekundära utfallsmått	Invasiv sjukdomsfri överlevnad som inkluderade duktala carcinom in situ var 93,9% (95% KI 92,4–95,2) i neratinibgruppen jämfört med 91,0% (95% KI 89,3–92,5); HR 0,63 (95% KI 0,46–0,84); $p=0,0017$. Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende tid till metastasering (0,71 (95% KI 0,50–1,00); $p=0,054$) eller fjärrmetastas sjukdomsfri överlevnad (HR 0,75 (95% KI 0,53–1,04); $p=0,089$). Det var inte heller någon signifikant skillnad i den kumulativa förekomsten av CNS-återfall efter 2 år: 0,91% (95% KI 0,49–1,59) i neratinibgruppen jämfört med 1,25% (95% KI 0,75–1,99) i placebogruppen ($p=0,44$).
Biverkningar	De vanligaste klass 3/4-biverkningarna hos patienter i neratinibgruppen var diarré (40 % i neratinibgruppen, 2 % i kontrollgruppen), kräkning (3 % i neratinibgruppen, <1 % i kontrollgruppen) och illamående (2 % i neratinibgruppen, <1 % i kontrollgruppen). QT-förlängning inträffade hos 49 patienter (3 %) som fick neratinib och hos 93 patienter (7 %) som fick placebo. Minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (\geq grad 2) hos 19 patienter (1 %) som fick neratinib jämfört med 15 patienter (1 %) i placebogruppen. Allvarliga biverkningar noterades hos 103 patienter (7 %) i neratinibgruppen och hos 85 patienterna (6 %) i placebogruppen.

Referenser

1. Kourie HR, Chaix M, Gombos A, Aftimos P, Awada A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2016;12(8):947–57.
2. 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.
3. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(1):11–22.
4. Specialist Pharmacy Services. Neratinib. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/neratinib/> [cited 2017 July, 4].
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. 2014. Available at <http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-cancer-vetenskapligt-underlag-brostdancer.pdf> [cited 2017 June 2].
6. 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 (New York, NY)*. 1987;235(4785):177–82.
7. Lindman H. Bröstcancer, utredning 2017 [cited 2017 June 2]. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=828>.
8. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). Systematic review 811. *BMJ Clinical Evidence*. Available at <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/0811/overview.html>. 2010 September [cited 2017 June, 2].
9. Hasegawa T, Uno H, Wei LJ. Neratinib after trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):e176.
10. Neratinib benefit in breast cancer sustained in 5-year ExteNET analysis [press release]. 2016. Available at <http://www.onclive.com/web-exclusives/neratinib-benefit-in-breast-cancer-sustained-in-5year-extenet-analysis> [cited 2017 June, 2].
11. NHS CN. Guideline for the management of chemotherapy induced diarrhoea in adult patients 2015 [cited 2017 March, 8]. Available from: <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbChemotherapyInducedDiarrhoeaAdults.pdf>.
12. Clinicaltrials.gov. A study looking the incidence and severity of diarrhea in patients with early-stage HER2+ breast cancer treated with neratinib and loperamide 2017 [cited 2017 March, 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400476>.
13. Barcenas EI CH, Wilkinson M, Hurvitz S, Iannotti N, Kellum A, Manalo Y et al. Incidence and severity of diarrhea with neratinib plus intensive loperamide prophylaxis in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: interim analysis from the multicenter, open label, phase II CONTROL trial. Poster. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6–10, 2016, San Antonio, Texas, USA: 2016. Available at: http://www.pumabiotechnology.com/docs/120816_Puma_SABCS_CONTROL_handout%202016_12_02.pdf [cited 2017, July 5].
14. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *Jama*. 1983;249(13):1743–5.

15. Clinicaltrials.gov. A study of neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer who have received two or more prior HER2 directed regimens in the metastatic setting (NALA) [updated 2017; cited 2017 March, 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808573>.
16. Clinicaltrials.gov. A dose-escalation study evaluating the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) with neratinib in women with metastatic HER2-positive breast cancer: Clinicaltrials.gov; [cited 2017 March, 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02236000>.
17. Clinicaltrials.gov. Safety and efficacy study of neratinib and cetuximab to treat patients with quadruple wild-type metastatic colorectal cancer U.S. National Institutes of Health; [cited 2017 June, 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960023?term=neratinib&rank=8>.
18. Clinicaltrials.gov. Neratinib with and without temsirolimus for patients with HER2 activating mutations in Non-Small Cell Lung Cancer U.S. National Institute of Health; [cited 2017 June, 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827267?term=neratinib&rank=9>.
19. Clinicaltrials.gov. Study evaluating neratinib in combination with temsirolimus in subjects with solid tumors: U.S. National Institutes of Health; [cited 2017 June, 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838539?term=neratinib&rank=2>.
20. Clinicaltrials.gov. Study evaluating neratinib in combination with vinorelbine in subjects with advanced or metastatic solid tumors U.S. National Institutes of Health; [cited 2017 June, 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00958724?term=neratinib&rank=5>.
21. Clinicaltrials.gov. Neratinib +/- fulvestrant in metastatic HER2 non-amplified but HER2 mutant breast cancer: Clinicaltrials.gov; [cited 2017 March, 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01670877>.
22. Clinicaltrials.gov. A Study of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy in participants with human epidermal growth receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer (APHINITY) [cited 2017 June, 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877?term=aphinity&rank=1>.
23. Aktuella priser för läkemedel. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). [cited 2017 July 5] Available from: <https://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
24. Neratinib Specialist Pharmacy Service. : NHS 2017 [cited 2017 June, 21]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/neratinib/>.
25. Puma Biotechnology. Puma Biotechnology submits new drug application for PB272 (Neratinib) to U.S. FDA for extended adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [cited 2017 March, 20]. Available from: <http://www.pumabiotechnology.com/pr20160721.html>.