

Ewa Cedrych<sup>1</sup>, Ida Cedrych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>University Hospital Reykjavik, Islandia

# Neratynib w terapii uzupełniającej raka piersi z nadekspresją receptora HER2 — czy więcej zawsze znaczy lepiej?

Neratinib in adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer — less is more?

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Cedrych E, Cedrych I. Neratinib in adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer — less is more? *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Ewa Cedrych

Oddział Onkologii, Uniwersyteckie

Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

w Katowicach

e-mail: ewa.cedrych@gmail.com

## STRESZCZENIE

Neratynib to nowa mała cząsteczka anty-HER2, która została ostatnio zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych i Europie do stosowania w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z wczesnym stadium HER2-dodatniego raka piersi po leczeniu operacyjnym, którzy wcześniej co najmniej przez rok byli leczeni trastuzumabem. Mimo aprobaty istnieje jednak wiele czynników, takich jak niski wskaźnik redukcji nawrotu, brak ogólnych danych dotyczących przeżycia oraz wysoki odsetek działań niepożądanych, które mogą wpływać na powszechne stosowanie neratynibu w terapii adiuwantowej HER2-pozytywnego raka piersi. Dlatego leczenie neratynibem należy rozważyć u tych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, u których występuje większe prawdopodobieństwo nawrotu, tak aby korzyści wyraźnie przewyższały działania niepożądane. W niniejszym artykule omówiono kontrowersje, jakie pojawiły się podczas badań III fazy, które doprowadziły do zatwierdzenia neratynibu w terapii raka piersi.

**Słowa kluczowe:** neratynib, rak piersi, HER2

## ABSTRACT

Neratinib is a new small molecule aimed at HER2 receptor. It has recently been approved in the United States of America and Europe for adjuvant treatment of patients with early, HER2-positive breast cancer, who underwent surgical resection followed by at least one year of adjuvant trastuzumab treatment. Despite initial enthusiasm, several factors limit the implementation of neratinib in clinical practice. These include: modest reduction of recurrence rate; limited data regarding the effect on overall survival; and a significant rate of adverse events. Thus, neratinib should be considered mainly in patients with high-risk HER2-positive breast cancer, because its clinical benefit might outweigh the side effects in this population. In the following article, we discuss the controversies regarding the pivotal phase III trial that eventually led to neratinib approval.

**Key words:** neratinib, breast cancer, HER2

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 139-143

## Wstęp

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w terapii systemowej raka piersi. Poznanie biologicznych mechanizmów rozwoju i wzrostu nowotworu pozwala na zastosowanie u wielu chorych terapii spersonalizowanych — opartej na znajomości fenotypu

immunologicznego komórek guza nowotworowego. Arsenal dostępnych terapii systemowych w Stanach Zjednoczonych obejmuje ponad 30 substancji, z czego niemal połowa to preparaty ukierunkowane molekularnie. Neratynib należy do najnowszych preparatów na tej liście i wykazuje działanie ukierunkowane molekularnie [1].

## Badania kliniczne II fazy

Neratynib należy do małowiązących doustnych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Jest nieodwracalnym inhibitorem receptora 2 naskórkowego czynnika wzrostu (ERBB2, HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) i receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [2]. Mechanizm działania przeciwnowotworowego neratynibu polega na hamowaniu autofosforylacji białek receptorowych rodziny ErbB i EGFR, co prowadzi do hamowania proliferacji komórek cechujących się ekspresją tych receptorów. W badaniu klinicznym II fazy, którego wyniki opublikowano w 2010 roku, neratynib zastosowano u chorych na raka piersi w stadium rozsiewu z nadekspresją receptora HER2. Chorych podzielono na dwie grupy. Pierwsza obejmowała chorych ze stwierdzoną progresją po terapii trastuzumabem, druga — chorych nigdy wcześniej nieleczonych trastuzumabem. Badany lek stosowano w dawce 240 mg/d. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) po 16 tygodniach leczenia. W pierwszej grupie PFS wyniosło 56%, a w drugiej — 78%; mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 22,3 oraz 39,6 tygodnia. Odsetek objektivnych odpowiedzi w trakcie leczenia neratynibem wynosił, odpowiednio, 24% i 56%. Najczęstszym objawem niepożądanym terapii była biegunka, ponadto chorzy zgłaszali nudności, wymioty oraz zmęczenie. Biegunka występowała najczęściej w pierwszym tygodniu leczenia i odnotowano ją u ponad 93% chorych, w tym u 21% chorych w stopniu 3. lub 4. według skali objawów niepożądanych Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych (CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v.3.0). Biegunka w stopniach 3. i 4. była znacznie częstsza w grupie pierwszej (30%) w porównaniu z drugą (13%), dlatego też u niemal jednej trzeciej (29%) chorych z pierwszej grupy konieczna była redukcja dawki leku, w porównaniu z 4% chorych z grupy drugiej [3]. Trzy lata później opublikowano wyniki innego badania II fazy z użyciem neratynibu, którego celem było wykazanie, że monoterapia neratynibem nie jest gorsza (*non inferiority*) niż skojarzona terapia lapatynibem i kapecytabiną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, wcześniej leczonych trastuzumabem. Chory z grupy badanej otrzymywali neratynib w dawce 240 mg/d. w sposób ciągły (n = 117), z grupy kontrolnej zaś — lapatynib w dawce 1250 mg/d. w sposób ciągły oraz kapecytabinę w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1.–14. każdego cyklu 21-dniowego (n = 116). Nie uzyskano spodziewanego rezultatu, nie wykazano bowiem równoważnej skuteczności obu terapii. Mediana PFS w grupie chorych leczonych neratynibem wynosiła 4,5 miesiąca wobec 6,8 miesiąca w grupie kontrolnej, a mediana

całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wyniosła, odpowiednio, 19,7 miesiąca wobec 23,6 miesiąca. Odsetek objektivnych odpowiedzi na leczenie był niższy w grupie badanej (29%) w stosunku do grupy kontrolnej (41%) (p = 0,067), a odsetek korzyści klinicznych był z namiennie mniejszy w grupie badanej (44%) wobec grupy kontrolnej (64%) (p = 0,003). Chore w grupie badanej zgłaszały biegunkę z namiennie częściej (85%) niż chore w grupie kontrolnej (68%) (p = 0,002) [4]. Neratynib badano ponadto w tym samym wskazaniu w badaniach fazy I/II z w skojarzeniu z winorelbina, kapecytabiną oraz paklitaksem [5–7].

## Badanie kliniczne III fazy

W 2016 roku w „The Lancet Oncology” opublikowano wyniki prospektywnego, randomizowanego wieloośrodkowego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem neratynibu w odniesieniu do placebo w terapii uzupełniającej raka piersi z nadekspresją receptora HER2, po zakończeniu terapii uzupełniającej trastuzumabem. Rekrutacja chorych odbywała się w 495 ośrodkach onkologicznych na wszystkich kontynentach. Pierwotnie kwalifikowano dorosłe chore w stopniach zaawansowania I–III, które ukończyły 12 miesięcy leczenia uzupełniającego trastuzumabem, a czas od zakończenia tej terapii był dłuższy niż 2 lata. U chorych z ekspresją receptorów estrogenowych rekomendowano stosowanie hormonoterapii. Ekspresję receptorów hormonalnych określano w poszczególnych ośrodkach badawczych i nie weryfikowano jej centralnie. Nie przyjęto też jednolitej metody oceny stanu receptorów. Przyjęto kryteria kwalifikacji powszechnie stosowane w badaniach klinicznych: dobry stan ogólny [wg skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–1], brak klinicznych i laboratoryjnych przeciwwskazań ze strony wątroby, nerek, serca, brak rozpoznanych chorób psychicznych oraz problemów z połykaniem. Neratynib stosowano w dawce dziennej 240 mg/d., bez planowanych przerw, przez 12 miesięcy. Dopuszczalne były redukcja dawki lub przerwanie terapii na okres nie dłuższy niż 3 tygodnie. Nie wprowadzono profilaktyki przeciwbiegunkowej, natomiast w przypadkach jej wystąpienia stosowano leczenie. Poza okresową oceną kliniczną i radiologiczną protokół badania przewidywał wykonanie testów jakości życia, *EuroQol 5Dimensions* (EQ-5D) oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast* (FACT-B). Testy były wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu inwazyjnego raka piersi (iDFS, *invasive disease free survival*), oceniane po 24 miesiącach od randomizacji. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: DFS włącznie z wystąpieniem

przedinwazyjnego raka piersi, przeżycie wolne od nawrotu odległego, skumulowaną częstość wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), OS i bezpieczeństwo terapii.

W lutym 2010 roku zdecydowano o wprowadzeniu poprawek do protokołu, zawężając kryteria włączenia do badania — kwalifikowano chore w stopniach II i III oraz te, które ukończyły terapię trastuzumabem do roku wcześniej. Zmiany te uzasadniono wynikami opublikowanych w tym czasie dwóch innych badań klinicznych (BCIRG 006), w których wykazano bardzo dobre parametry przeżycia u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, poddanych leczeniu uzupełniającemu trastuzumabem i stwierdzono, że nawroty występują głównie w pierwszym roku po ukończeniu terapii [8]. W październiku 2011 roku wprowadzono kolejne restrykcje. Po włączeniu do badania 2842 spośród 3850 chorych mających pierwotnie tworzyć badaną grupę zdecydowano o zakończeniu rekrutacji; ponadto zdecydowano o skróceniu czasu obserwacji do 2 lat, podczas gdy początkowy plan badania zakładał 5-letni okres obserwacji. Powyższe poprawki, jak wskazano, były spowodowane obawami sponsora o bezpieczeństwo terapii [9]. Dodatkowo, dotychczasowy sponsor badania wycofał się z dalszego jego finansowania na rzecz innego podmiotu, a ostatecznie kontynuację badania umożliwiła niewielka, początkująca na rynku onkologicznym firma.

Kolejna istotna poprawka została wprowadzona w styczniu 2014 roku. Zdecydowano o przywróceniu niektórych wstępnych założeń i kontynuacji obserwacji do 5 lat oraz wykonaniu analizy skuteczności leczenia u wszystkich chorych pierwotnie włączonych do badania po upływie 24 miesięcy od randomizacji. Analizę przeprowadzono w czerwcu 2014 roku. W populacji chorych leczonych neratynibem stwierdzono 70 zdarzeń nawrotu inwazyjnej postaci raka piersi w porównaniu ze 109 zdarzeniami w populacji placebo [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,67; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,50–0,91;  $p = 0,009$ ], co było szczególnie zaznaczone w grupie chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR 0,51; 95% CI, 0,53–0,77;  $p = 0,0013$ ). W grupie chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w obu podgrupach. Podobnie nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów odległych (HR 0,75; 95% CI 0,53–1,04;  $p = 0,089$ ) oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej (HR 0,71; CI 0,50–1,00;  $p = 0,054$ ). Obie grupy chorych nie różniły się istotnie w ocenie skumulowanego występowania przerzutów do OUN; parametry te wynosiły, odpowiednio, 0,91% (0,49–1,59) i 1,25% (0,75–1,99),  $p = 0,44$ . Ocena jakości życia wykazała pogorszenie tego parametru w okresie pierwszego miesiąca leczenia głównie w grupie badanej, z następowym zatarciem się istotnych różnic między grupami.

Przywrócenie pierwotnych założeń badania i wydłużenie czasu obserwacji do 5 lat wymagało uzyskania od chorych ponownej zgody, której udzieliło 2117 osób (74,4% pierwotnej grupy), natomiast w grupie chorych, którzy nie udzielili zgody na dalsze obserwacje, za punkt końcowy (cenzus) uznano datę ostatniej obserwacji w ramach badania. Wyniki 5-letniej obserwacji zostały opublikowane w „The Lancet Oncology” [10]. W zakresie oceny skuteczności leczenia neratynibem uzyskano bardzo podobne dane jak w pierwszej analizie, wykonanej po 24 miesiącach od zakończenia terapii. W momencie dokonywania oceny po 5 latach mediana czasu leczenia wyniosła 353 dni w grupie badanej i 360 dni w grupie placebo. Wśród chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi 93% osób w grupie badanej i 94% w grupie placebo stosowało jednocześnie terapię hormonalną, jednak w momencie przeprowadzania ostatecznej analizy tej terapii poddanych było, odpowiednio, 52% i 47% chorych. Różnica ta jest najpewniej wynikiem większej liczby nawrotów raka w grupie kontrolnej, co skutkowało zakończeniem leczenia hormonalnego. W ocenie 5-letniej stwierdzono istotnie mniej nawrotów inwazyjnego raka piersi w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio, 116 i 163 przypadków; HR 0,73; 95% CI 0,57–0,92;  $p = 0,0083$ ). Pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosiło 90,2% (95% CI 88,3–91,8) w grupie neratynibu i 87,7% (95% CI 85,7–89,4) w grupie placebo, natomiast takie parametry, jak przeżycie wolne od wznowy odległej, czas do wystąpienia wznowy odległej oraz 5-letnie skumulowane występowanie przerzutów w OUN nie okazały się statystycznie istotnie lepsze. Największe różnice parametrów przeżycia bez wznowy choroby na korzyść neratynibu obserwowano w grupie chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (HR 0,60; 95% CI 0,43–0,83;  $p = 0,063$ ), natomiast w grupie bez ekspresji receptorów nie odnotowano istotnych różnic (HR 0,95; CI 0,66–1,35). Ocena toksyczności odległej nie wykazała istotnych różnic w obu badanych grupach. Warto podkreślić, że nie zaobserwowano istotnego statystycznie nasilenia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, a także zwiększenia liczby wtórnych nowotworów. W analizie 5-letniej odnotowano 121 zgonów, w tym 102 z powodu nawrotu raka piersi i 19 z innych przyczyn. Nie przedstawiono wyników dotyczących parametrów OS; taka analiza jest przewidziana na trzeci kwartał 2019 roku [10].

## Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas terapii neratynibem jest biegunka o różnym nasileniu, występująca u ponad 70% chorych (33% doświadczyło biegunki w stopniu 2., 40% — w stopniu 3., a poniżej 1% — w stopniu 4.). Zdarzenia niepożądane (*emergent*

*adverse events*) były przyczyną odstawienia leczenia u 28% chorych w grupie badanej w porównaniu z 2% w grupie kontrolnej, natomiast redukcji dawki wymagało z tego powodu, odpowiednio, 31% i 2% chorych. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano, odpowiednio, u 7% oraz 6% chorych i były to: biegunka (22% wobec 1%), wymioty (12% wobec 1%) oraz odwodnienie (9% wobec 1%). Biegunka w stopniach 2., 3. lub 4. występowała najczęściej w pierwszym tygodniu lub kilku pierwszych tygodniach leczenia. W badaniu nie stosowano profilaktyki przeciwbiegunkowej z użyciem loperamidu, jednak wnioski płynące z oceny toksyczności leczenia spowodowały wprowadzenie do zaleceń takiej właśnie rekomendacji. Profilaktykę przeciwbiegunkową należy rozpocząć od podania pierwszej dawki neratynibu i kontynuować przez pierwsze 2 cykle leczenia, a następnie w razie potrzeby [10, 11]. Bardzo istotnym elementem oceny nowych preparatów, zwłaszcza stosowanych w terapii uzupełniającej, jest jakość życia chorych. Wyniki dotyczące oceny jakości życia w badaniu ExteNet zostały opublikowane w formie doniesienia zjazdowego podczas kongresu ESMO (*European Society for Medical Oncology*) w 2017 roku. Zaprezentowano dane zebrane na podstawie testów oceniających jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) z wykorzystaniem dwóch wielokrotnie powtarzanych, zwalidowanych kwestionariuszy: *EuroQol 5Dimensions* (EQ-5D) oraz FACT-B. Testy były wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy. Zaobserwowano podobny wzorec zmian HRQoL podczas leczenia neratynibem zarówno na podstawie analizy wyników kwestionariuszy FACT-B, jak i EQ-5D. Stwierdzono przejściowe obniżenie jakości życia po pierwszym miesiącu terapii w grupie badanej, lecz w dalszej obserwacji u chorych, którzy kontynuowali terapię, jakość życia ulegała stopniowej poprawie [11].

## Dyskusja

Zastosowanie neratynibu u kobiet z wczesnym rakiem piersi wykazującym nadekspresję receptora HER2 w terapii uzupełniającej po rocznym leczeniu trastuzumabem zwiększa szanse kobiet na dłuższe życie bez nawrotu inwazyjnej i nieinwazyjnej postaci raka piersi, szczególnie w grupie chorych z ekspresją receptorów estrogenowych. Nie wykazano natomiast wyższości neratynibu w zakresie czasu do wystąpienia przerzutów odległych i przerzutów w OUN; obecnie brakuje także danych dotyczących parametrów OS. Lepsze wyniki leczenia neratynibem w grupie chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych można wytłumaczyć wzajemnymi interakcjami receptora HER2 oraz receptorów estrogenowych. Hamowanie tego pierwszego prowadzi do nadmiernej ekspresji receptorów

estrogenowych, co z kolei powoduje większą wrażliwość nowotworu na terapię hormonalną. Warto podkreślić, że klinicznie istotne działanie neratynibu w populacji chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi nie zostało zaobserwowane w badaniach innych preparatów anty-HER2: herceptyny, pertuzumabu czy lapatinibu. Wytłumaczenie tego faktu wiąże się prawdopodobnie z interakcją neratynibu z receptorem estrogenowym. Trzeba też pamiętać, że centralna ocena ekspresji receptorów dotyczyła jedynie receptora HER2, natomiast ekspresja receptorów hormonalnych była oceniana lokalnie i nie weryfikowano jej powtórnie, co przy uwzględnieniu udziału w badaniu różnych ośrodków na świecie może prowadzić do nieco błędnych interpretacji. Wiele kontrowersji wzbudziły także wprowadzanie globalnych modyfikacji w czasie trwania badania klinicznego oraz zmiana sponsorów. Decyzja o skróceniu czasu rekrutacji i ograniczeniu liczby chorych w badaniu korelowała czasowo z dokonaniem pierwszej analizy skuteczności innego drobnocząsteczkowego inhibitora HER2 — lapatinibu — w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Dla terapii lapatinibem uzyskano negatywne wyniki, co skutkowało przerwaniem dalszego leczenia w tej grupie chorych, którzy następnie otrzymali możliwość terapii trastuzumabem [12]. Ta korelacja czasowa może wskazywać, że sponsor badania, obawiając się niskiej skuteczności neratynibu, postanowił zredukować koszty badania o potencjalnie negatywnych wynikach. Mimo braku danych na temat parametrów OS w dniu 17 czerwca 2017 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała neratynib w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z rakiem piersi wykazującym nadekspresję receptora HER2, po zakończeniu rocznej terapii trastuzumabem [13]. Nieco inne było początkowo stanowisko europejskich organów rejestracji leków, w lutym 2018 roku europejski Komitet ds. Produktów Medycznych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) nie zarekomendowała bowiem neratynibu w tym wskazaniu, uzasadniając swoją decyzję niepewnością co do przewagi korzyści nad toksycznością [14]. Niemniej po 4 miesiącach, w dniu 28 czerwca 2018 roku, CHMP dokonała ponownej analizy zasadności rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu i zmieniła swoje poprzednie stanowisko, zawężając jednocześnie grupę potencjalnych beneficjentów do kobiet z rakiem zarówno HER2-dodatnim, jak i hormonalnie pozytywnym. Odtąd neratynib stanowi w Europie opcję postępowania w terapii uzupełniającej raka piersi z nadekspresją receptora HER2 oraz ekspresją receptorów hormonalnych [13].

Miesięczny koszt terapii w Stanach Zjednoczonych szacowany jest na nieco ponad 10 tysięcy dolarów, zatem przy uwzględnieniu przewidywanego czasu leczenia

terapia neratynibem to wydatek rzędu ponad 120 tysięcy dolarów. Jak wykazano w badaniach, toksyczność leczenia występuje w przeważającej liczbie przypadków, może być dość uciążliwa, wymaga dodatkowej profilaktyki i może stanowić przyczynę obniżenia ogólnej jakości życia, chociaż jakość życia chorych leczonych neratynibem była w badaniach obniżona jedynie przejściowo. Z pewnością interesujące będą wyniki dotyczące parametrów OS w tej grupie chorych, gdyż — jak wspomniano wcześniej — taka analiza jest przewidziana na 2019 rok. Bardzo istotne dane dotyczące jakości życia podczas terapii neratynibem zostały dotąd opublikowane wyłącznie w formie doniesienia zjazdowego; należałoby uzyskać głębszy wgląd w te wyniki.

## Podsumowanie

Postęp w terapii systemowej nowotworów złośliwych dotyczy obecnie głównie terapii ukierunkowanych molekularnie oraz leków oddziałujących na układ immunologiczny chorego (tzw. inhibitory *checkpoint*). W Stanach Zjednoczonych w 2012 roku zarejestrowano w raku piersi nową zmodyfikowaną formę cytostatyku i od tego czasu do chwili obecnej wszystkie nowe preparaty mają właściwości terapii molekularnych. Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność inhibitorów *checkpoint* w potrójnie ujemnym raku piersi. Silna presja ze strony milionów chorych na całym świecie, a także rozwój technologiczny skutkujący pojawianiem się nowych, obiecujących terapii. Ekspotencjalnie rozwijające się możliwości wglądu i poznawanie genetyki nowotworów oraz szybki postęp w zakresie technologii prowadzą do pojawiania się nowych, aktywnych cząsteczek, które zdecydowanie w krótszym czasie niż jeszcze dziesięć lat temu podlegają rejestracji i wprowadzeniu do sprzedaży.

Należy jednak pamiętać, że to lekarz onkolog — praktyk, który codziennie spotyka się z chorymi w swoim gabinecie, jest ostatecznie odpowiedzialny za zalecenie konkretnej terapii danemu pacjentowi i oszacowanie potencjalnych korzyści oraz ryzyka leczenia. Stąd wnikliwa analiza drogi, jaką przebyła substancja chemiczna, aby stać się lekiem, jest cenną wskazówką, która często w codziennej praktyce lekarskiej pozwala na podjęcie trafnej decyzji terapeutycznej [15].

## Piśmiennictwo

1. National Institutes of Health. National Cancer Institute 2018. Neratinib Maleate. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/neratinibmaleate> (2017–06–27).
2. National Cancer Institute Drug Dictionary. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/neratinib-maleate> (2018–12–01).
3. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8): 1301–1307, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8707](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8707), indexed in Pubmed: [20142587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142587/).
4. Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013; 49(18): 3763–3772, doi: [10.1016/j.ejca.2013.07.142](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.142), indexed in Pubmed: [23953056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953056/).
5. Awada A, Dirix L, Manso Sanchez L, et al. Safety and efficacy of neratinib (HKI-272) plus vinorelbine in the treatment of patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer pretreated with anti-HER2 therapy. *Ann Oncol*. 2013; 24(1): 109–116, doi: [10.1093/annonc/mds284](https://doi.org/10.1093/annonc/mds284), indexed in Pubmed: [22967996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967996/).
6. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(32): 3626–3633, doi: [10.1200/JCO.2014.56.3809](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.3809), indexed in Pubmed: [25287822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287822/).
7. Chow LWC, Xu B, Gupta S, et al. Combination neratinib (HKI-272) and paclitaxel therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(10): 1985–1993, doi: [10.1038/bjc.2013.178](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.178), indexed in Pubmed: [23632474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632474/).
8. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383), indexed in Pubmed: [21991949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991949/).
9. Chan A, Delaloge S, Holmes F, 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): 367–377, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3).
10. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, et al. ExteNET Study Group. 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. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1688–1700, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9), indexed in Pubmed: [29146401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146401/).
11. Delaloge S, Ye Y, Cella D, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life (HRQoL) in early-stage HER2+ breast cancer: longitudinal analyses from the phase III ExteNET trial. *ESMO 2017 poster* 06 Sep 2017.
12. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, 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. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1034–1042, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1797](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797), indexed in Pubmed: [26598744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598744/).
13. FDA. Highlights of prescribing information Nerlynx (neratinib) tablets, for oral use. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208051s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208051s000lbl.pdf) (2018–10–02).
14. European Medicines Agency. Positive opinion on the marketing authorisation for Nerlynx (neratinib). Outcome of re-examination. EMA. 2018; 433352: 1–2.
15. Neratinib Is Approved: Should We Reject It Anyway? The ASCO Post. <http://www.ascopost.com/issues/december-25-2017/neratinib-is-approved-should-we-reject-it-anyway/> (2017–12–25).