Neratinib (Nerlynx®)新藥介紹

陳姿燕 蘇連益

一、引言

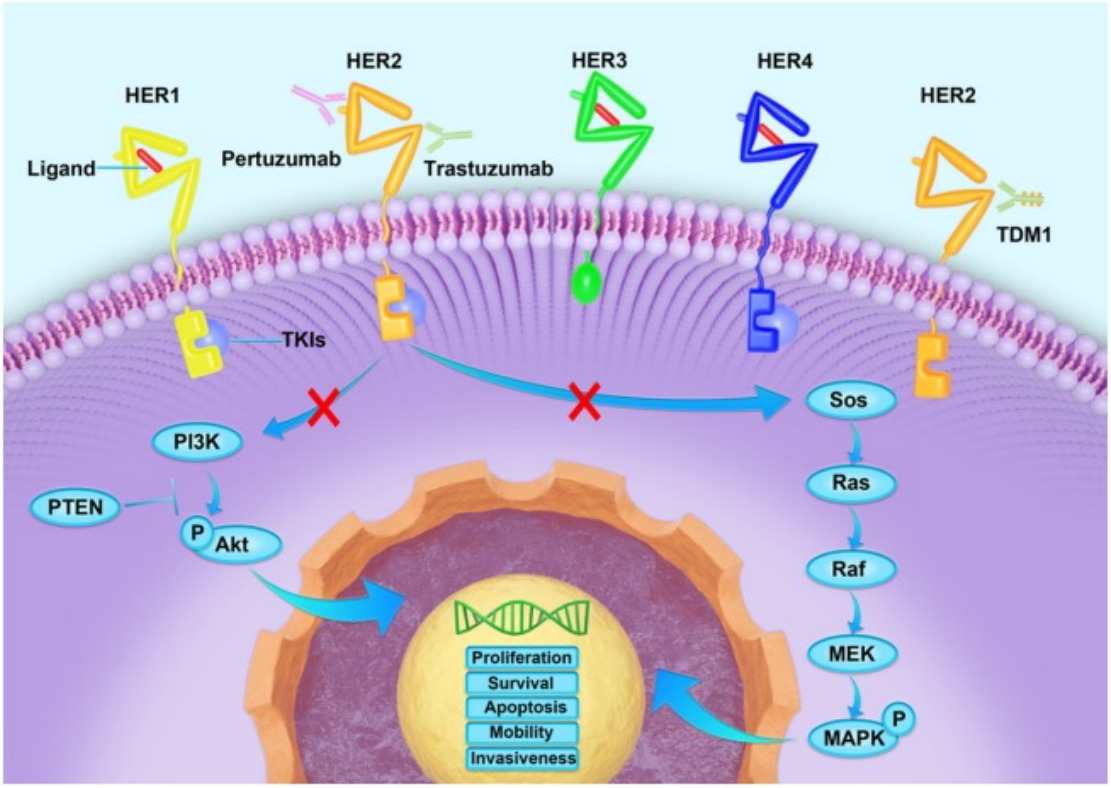
根據衛生福利部110年國人死因統計結果，女性乳癌在癌症死因中排名第四，發生率與死亡率也有逐年攀升的趨勢。一旦病人診斷有侵襲性乳癌(Invasive Breast Cancer)，醫療團隊會進一步檢測病理組織是否有特定蛋白質的表現，包括荷爾蒙接受體狀態 [指的是雌激素接受體 (Estrogen Receptor, ER) 和黃體素接受體 (Progesterone Receptor, PR)] 以及第二型人類表皮生長因子受體 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)。資料顯示，HER2表現陽性佔所有乳癌病人的15-20%，被視為一項預後較差的因子，雖然可以早期發現，但仍有三分之一的HER2陽性病人會發展成區域性或是遠端的轉移。過去二十年，針對HER2作用的藥物也出現了突破性的進展，從一開始的單株抗體到小分子的酪氨酸激酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) 的研發，以及後來抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugates, ADCs) 的出現提供了晚期乳癌病人更多後線的治療選擇[1, 2]。Neratinib適用於HER2陽性的乳癌病人，本篇新藥介紹也將探討其在乳癌治療中的角色定位、使用方式及注意事項。

二、藥理機轉[3]

Neratinib為一拮抗HER2作用的不可逆TKI，有別於Trastuzumab、Pertuzumab等大分子的單株抗體透過結合在細胞膜外上的HER2受體來達到抑制作用，Neratinib為小分子的標靶藥物，可穿透細胞膜結合在HER2受體細胞膜內的區域達到阻斷作用；由於Neratinib為小分子藥物，相比於大分子的單株抗體更能穿透腦血管障壁，減少腦部轉移。此外，除了HER2以外，它還可以作用在其他接受器HER1 (EGFR)、HER4的細胞膜內區，為一pan-HER TKI，阻斷下游PI3K/Akt和MAPK的路徑進而抑制癌細胞生長與促進其凋亡 (如圖一)。相較於可逆性小分子TKI，Neratinib不可逆地結合於多個人類表皮生長因子受體，更能抑制癌細胞增殖活性。

三、適應症、使用劑量與劑量調整[4]

目前Neratinib的部核適應症為 (1)早期乳癌的強化輔助性治療：單一療法，適用於患有人類表皮生長因子受體2 (HER2) 陽性之早期乳癌成人病人，作為在含Trastuzumab輔助性療法之後的強化輔助性治療。(2) 晚期或轉移性乳癌：與Capecitabine合併療法，適用於曾經接受兩種以上抗HER2療程治療轉移性乳癌之晚期或轉移性HER2陽性乳



圖一[3]、乳癌中Epidermal growth factor receptor (EGFR)家族成員與HER2標靶藥物的機轉

癌成人病人。

Neratinib的商品名為Nerlynx，每顆含量為40mg，不管是做為早期輔助性療法、或是晚期及轉移性乳癌的治療，建議劑量皆為一天240mg (共6顆)，使用方式為每天固定時間一次服用與餐併服。Neratinib應整粒吞服，不可研碎、咀嚼或剝半。Neratinib主要經過肝臟代謝，因此嚴重肝功能不全者建議起始劑量為一天80mg，輕度至中度肝功能不全者則無劑量調整的建議；輕度至中度腎功能不全者無須調整劑量，但重度腎功能不全或需進行透析的病人因無相關的資料證實是否會影響藥品排除，因此不建議使用。

四、不良反應與交互作用[4]

常見的不良反應有腹瀉、噁心、嘔吐、疲倦、腹痛、皮疹、肝指數上升等；而第3-4級較嚴重的副作用則以腹瀉所佔比例最高。根據一項第二期臨床試驗5，服用Neratinib後，平均開始出現腹瀉的時間為2-3天，約持續5-7天不等，腹瀉的症狀則會隨治療時間越久而減輕，在治療的第一周約有70-90%的病人出現腹瀉，兩個月後則減至10-15%，且出現3級以上症狀者比例降低很多(<1%)，因此目前仿單建議在開始治療的前兩個月應給予止瀉藥物預防Neratinib引起的腹瀉並且適當補充水分，超過兩個月後也應適時調整止瀉藥物的劑量維持病人一天1-2次的排便。Neratinib也可能導致肝

指數上升，因此治療期間的前三個月應每個月監測一次肝功能，之後則每三個月監測並視臨床狀況進行監測。

除了監測Neratinib引起的相關副作用，臨床上需要依據病人耐受性中斷用藥或調低劑量。若病人出現1至2級不良反應可選擇調低劑量 (以減少每日使用劑量40 mg方式調整，例如：原每日使用240 mg調整為200 mg) 同時評估其他因素或輔助藥物，如：藥物引起的腹瀉可調整止瀉藥物的使用。若出現第3級不良反應或持續的第2級不良反應，則建議暫停Neratinib，並觀察不良反應持續時間來決定使用相同劑量或降低劑量來完成療程。若降低劑量的過程，病人仍無法耐受120 mg、治療過程出現第4級不良反應或暫停Neratinib後不良反應仍持續>3週，則建議停止Neratinib。

Neratinib在肝臟主要透過酵素Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 代謝，因此若需使用中度和強度的CYP3A4誘導劑的藥品則應避免併用，而抑制其代謝的強度CYP3A4抑制劑也須避免併用。另外，Neratinib本身也會抑制藥品排出運輸蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)，因此若併用經P-gp排除的藥品，應密切觀察併用藥品的不良反應並適時調整劑量。除了上述影響藥品代謝排除的交互作用以外，胃酸分泌減少也會降低Neratinib在血中的治療濃度，因此若併用藥品為抑制胃酸分泌的藥品如H2受體拮抗劑 (H2-receptor antagonist)，建議應該在給予H2-receptor antagonist前的2個小時或是之後的10個小時再使用Neratinib；氫離子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitor, PPI) 類的藥品則應避免使用；若是併用制酸劑，則需在給予制酸劑的3個小時後再服用Neratinib以避免Neratinib的治療效果不佳。在食物的部分，葡萄柚 (汁) 會增加Neratinib的濃度，因此服藥期間應避免食用葡萄柚 (汁)。

五、臨床研究[6, 7]

針對Neratinib用在HER2陽性乳癌病人的療效研究，此篇列出兩個重要的第三期臨床試驗，分別是ExteNET trial以及NALA trial。

(1) ExteNET trial

ExteNET試驗為一多中心、雙盲的第三期隨機分派試驗，收納族群為18歲 (日本當地為20歲)、HER2表現為陽性、已完成前導性和輔助性Trastuzumab治療且在治療期間的兩年內達無疾病狀態 (Disease-free) 的第1-3期的早期乳癌病人，以1:1的方式分別給予Neratinib 240mg/天及安慰劑並治療1年的時間。此隨機分派試驗透過Permuted-block的方式讓兩組乳癌病人的荷爾蒙接受體狀態 (ER/PR陽性或ER/PR陰性)、侵犯的淋巴結數量 (N=0, 1-3或4以上) 以及Trastuzumab施打方式的不同 (接續化療使用或是同時合併化療使用) 達成比例上的平衡。主要研究終點為無侵襲性的疾病存活 (Invasive disease-free survival, IDFS)，定義為從隨機分派至疾病復發或死亡的時間，包括以下事件：同側的乳癌復發、新發生的對側乳癌、局部/區域乳癌復發或遠處轉移以及任何原因的死亡。

經篩選後，共2840位受試者納入分析，結果顯示，使用Neratinib組的病人發生的

invasive disease-free survival event at 2 years較安慰劑組低，分別為70和109件 (HR 0.67, 95% CI 0.50–0.91; p= 0.0091)，統計達顯著差異；另外從次族群分析得知，荷爾蒙接受體陽性 (ER/PR+) 者使用Neratinib的效果較荷爾蒙接受體為陰性者 (ER/PR-) 好，Hazard ratio分別為0.51 (0.33–0.77)及0.93 (0.60–1.43)。安全性部分，使用Neratinib最常出現的副作用為腹瀉，其中有55%的病人有1-2級的腹瀉症狀，第3-4級佔有40%，因腹瀉需要減低劑量佔了26%，有17%則因此中斷治療。其他常見的副作用還有噁心(43%)、嘔吐 (26%)、腹痛 (24%)、食慾減低 (12%)、肌肉痙攣 (11%)等。

目前美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)治療指引也建議若已完成Trastuzumab輔助性治療但有高風險復發風險(如有淋巴結節轉移是腫瘤體積較大者) 的HR (+)、HER2 (+) 早期乳癌病人可考慮再使用Neratinib作為延伸的輔助性治療。

(2) NALA trial

NALA試驗為一多中心、開放標籤的第三期隨機分派試驗，收納族群為已經使用過兩種以上藥物的HER-2陽性之轉移性乳癌病人，而每個病人都曾經使用過Trastuzumab，其中只用過Trastuzumab者佔40.4%，用過兩種抗HER2藥品 (Trastuzumab和Pertuzumab)者有7.8%，曾經使用Trastuzumab和T-DM1的佔18.9%，三種皆使用過 (Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1) 的比例有32.9%。

試驗方法為以1:1的方式分別給予Neratinib 240mg QD合併使用Capecitabine 750mg/m2 BID (服用兩周休息一周，以21天為周期) 和Lapatinib 1250mg QD合併使用Capecitabine 1000mg/m^2 BID (服用兩周休息一周，以21天為周期)，其中Neratinib組別會預防性投予止瀉藥物Loperamide。兩組皆治療至疾病惡化或無法耐受其副作用。有研究指出HER2過度表現的乳癌細胞較容易轉移到中樞神經，佔有30-50%，而中樞神經轉移又以腦部轉移居多。因此納入16%出現腦轉移但是無症狀或穩定控制的病人於試驗當中。經篩選後，共有621位受試者納入分析，追蹤中位數為29.9個月，結果顯示，Neratinib + Capecitabine組相較於Lapatinib + Capecitabine組，其疾病無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS) 延長了2.2個月(HR 0.76, 95% CI 0.63-0.93; p= 0.0059)，統計達顯著差異。不過整體存活率 (Overall survival, OS) 則無明顯差距，分別約為24.0和22.2個月。另外，此試驗分析需額外介入中樞神經症狀的比例，結果以Neratinib+ Capecitabine組較低，因此可得知Neratinib+ Capecitabine組比Lapatinib+ Capecitabine組較能預防或是延遲病人發展成腦轉移的時間。安全性方面，主要以腹瀉及噁心為主，在Neratinib+ Capecitabine組分別為83%和53%，相較於Lapatinib+ Capecitabine組的66%和42%而言比例皆偏高，不過兩者在停藥率及生活品質無顯著差異。

目前NCCN指引也將Neratinib + Capecitabine治療組合放在第三線的治療選項之一。

六、結論

綜合上述研究結果，不管是早期、晚期或是轉移性乳癌，Neratinib都能延緩疾病的復發，雖然目前NCCN指引對於晚期乳癌第三線治療的優先順序還未有定論[8]，但從Neratinib的臨床數據結果得知，乳癌病人在後線的治療組合上又多了一個新選擇。Neratinib單價高且目前健保未有給付，身為醫療人員的我們，應適時提供病人關於藥物食物交互作用及藥物副作用的相關衛教，以減少腸胃道毒性及可能導致藥效降低的風險。

七、參考資料

1. Christine Simmons , Daniel Rayson, Anil Abraham Joy , Jan-Willem Henning, et al. Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines. Ther Adv Med Oncol 20221; 4: 1-20.
2. Danielle Roman. Breast Cancer. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. and American College of Clinical Pharmacy, 2021.
3. Jun-Cheng Xuhong, Xiao-Wei Qi, Yi Zhang, Jun Jiang. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. Am J Cancer Res 2019;9(10):2103-2119.
4. 英文藥品仿單Nerlynx ® (neratinib) tablets, SmPC_ March 2022.
5. Harold J. Burstein, Yan Sun, Luc Y. Dirix, et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast CancerJ Clin Oncol 2010; 28:1301-1307.
6. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, 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. Lancet Oncol 2016; 17: 367-377.
7. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. J Clin Oncol 2020; 38:3138-3149.
8. NCCN clinical practice guidelines. Breast Cancer. Version 4.2022-June 21, 2022.