


# Lapatinib (Tyverb®) per al tractament del càncer de mama metastàtic

CT03/2011  
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

#### **Declaració de conflicte d'interès**

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Barnadas declara haver estat consultor, fet ponències i rebut beques de recerca de GSK. Tanmateix declara que la seva participació en cada una de les tasques anomenades no influeix en el seu criteri objectiu sobre el fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Lapatinib (Tyverb®) per al tractament del càncer de mama metastàtic. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:  
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [direccio@aatrm.catsalut.cat](mailto:direccio@aatrm.catsalut.cat) | [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, gener 2011, Barcelona  
Correcció: AIAQS  
Disseny: AIAQS  
Dipòsit legal: B.15450-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

# Lapatinib (Tyverb®) per al tractament del càncer de mama metastàtic

## **Autoria i col·laboracions**

### **Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)**

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;  
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M<sup>a</sup> Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

### **Òrgan tècnic de coordinació**

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán


### **Experts clínics**

Agustí Barnadas, cap del Servei d'Oncologia de  
l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

Miguel Gil, metge adjunt del Servei d'Oncologia de  
l'Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

*El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut*

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

## ÍNDIX

---

Resum.....	5
Resumen.....	8
English summary.....	11
Introducció.....	14
Objectius.....	17
Metodologia.....	17
Resultats.....	18
Avaluació comparada.....	29
Conclusions.....	32
Annex 1. Estadis del càncer de mama segons sistema de classificació TNM.....	33
Annex 2. La tecnologia.....	34
Annex 3. Mètodes.....	43
Annex 4. Taules d'evidència.....	46
Abreviacions.....	48
Bibliografia.....	49

## RESUM

---

### Antecedents

El lapatinib és un inhibidor de la proteïna tirosina cinasa acoblada als receptors del factor de creixement epidèrmic 1 (EGFR o ErbB1) i HER2. Actua sobre el component intracel·lular dels esmentats receptors i, a diferència dels anticossos monoclonals, pot bloquejar la senyalització de receptors que han perdut o han mutat els seus dominis extracel·lulars.

El lapatinib està indicat:

- en combinació amb capecitabina, per al tractament de pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic que sobreexpressin el factor de creixement epidèrmic HER2. Els pacients han de presentar malaltia en progressió després d'haver rebut tractament previ, el qual ha d'incloure antraciclina i taxans i tractament amb trastuzumab per a malaltia metastàtica (Agència Europea del Medicament, EMA, juny 2008, aprovació condicional).
- en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa en dones postmenopàusiques amb càncer de mama metastàtic amb receptors hormonals positius per a les quals la quimioteràpia no és adequada. Les pacients incloses en l'estudi de registre no van ser prèviament tractades amb trastuzumab o inhibidors de l'aromatasa (EMA, febrer 2010).

### Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del lapatinib en cadascuna de les indicacions aprovades per l'EMA.

### Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

### Resultats

S'han identificat dos assaigs clínics aleatoritzats (1:1), multicèntrics, internacionals i comparatius de fase III que avaluen l'eficàcia del lapatinib en les indicacions avaluades, un en combinació amb capecitabina (estudi EGF100151, n=198) i l'altre en combinació amb letrozole (estudi EGF30008, n=1.286). Només l'estudi EGF30008 fou amb cegament doble.

Ambdós estudis van incloure dones adultes amb càncer de mama invasiu en estadi IIIB/IIIC o IV. En l'estudi EGF100151 les pacients presentaven tumors HER2 positius i havien rebut tractament previ amb antraciclina i taxans i trastuzumab. En l'estudi EGF30008 es van incloure només pacients postmenopàusiques amb receptors hormonals positius que no havien rebut tractament previ per malaltia avançada o metastàtica.

Les pacients de l'estudi EGF100151 van ser aleatoritzades a rebre lapatinib 1.250 mg/dia en combinació amb capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/dia dividits en dues dosis els dies 1 al 14 (n=198) en cicles de 21 dies o capecitabina en monoteràpia 2.500 mg/m<sup>2</sup>/dia dividits en dues dosis els dies 1 al 14, en cicles de 21 dies (n=201). En l'estudi EGF30008 les pacients van rebre lapatinib 1.500 mg/dia en combinació amb letrozole 2,5 mg/dia o letrozole 2,5 mg/dia i

placebo. Tots els tractaments es van administrar per via oral fins a la progressió o la retirada de l'estudi. El temps mitjà de tractament va ser de 5,4 mesos en l'estudi EGF100151 i 13,7 mesos en l'estudi EGF30008.

Les variables principals d'estudi foren el temps fins a la progressió (TFP) segons el comitè independent centralitzat i la supervivència lliure de progressió (SLP) segons investigadors locals en pacients HER2+ en l'estudi EGF100151 i EGF30008, respectivament. Ambdós estudis van analitzar la taxa de resposta objectiva (resposta completa + resposta parcial), la taxa de benefici clínic (resposta completa + resposta parcial + malaltia estable  $\geq 6$  mesos), la supervivència global i la seguretat. A més, l'estudi EGF100151 va incloure mesures de la qualitat de vida (instruments FACT-B, FACT-G, TOI i Q-TWIST) i l'estudi EGF30008 mesures de l'SLP en pacients amb receptors hormonals positius, el temps fins a la resposta, la durada de la resposta i el TFP, entres d'altres.

### ***Eficàcia: estudi EGF100151***

El TFP va ser significativament superior en el grup de pacients tractades amb lapatinib i capecitabina (6,3 mesos) comparat amb capecitabina sola (4,3 mesos) (HR 0,57; IC95% 0,43 a 0,77). Es va observar un augment del temps fins a la progressió en les pacients que van rebre el tractament combinat (HR 0,67; IC95% 0,53 -0,85). Les últimes dades disponibles mostren una tendència favorable al tractament amb lapatinib en la població per intenció de tractar si bé aquesta no és estadísticament significativa.

### ***Eficàcia: estudi EGF30008***

L'addició de lapatinib va millorar l'SLP en el subgrup de pacients HER2 positives (n = 219) però no en el subgrup de pacients HER2 negatives. Es va observar una millor taxa de resposta global en les pacients amb tractament combinat. El nombre d'esdeveniments per poder avaluar diferències en supervivència global és insuficient en el moment de les anàlisis.

### ***Seguretat***

Les dades de seguretat del lapatinib en combinació amb capecitabina o letrozole són similars. La majoria d'esdeveniments adversos són lleus. Els principals en tots dos estudis són diarrea, erupcions, fatiga i nàusees.

L'afectació hepatobiliar, la disminució de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVI), la pneumonitis, la diarrea, les erupcions i les interaccions fàrmac-fàrmac es consideren riscos importants del tractament amb lapatinib i per aquest motiu l'EMA ha incorporat activitats addicionals a les de farmacovigilància en el pla de gestió de riscos.

### ***Avaluació econòmica***

Les dades disponibles del cost-efectivitat del lapatinib són controvertides. En general sembla que el lapatinib és menys cost-efectiu que la capecitabina i la vinorelbina en monoteràpia però que seria més cost-efectiu que els règims que inclouen trastuzumab d'acord amb anàlisis elaborades pel laboratori titular. Grups avaluadors del Regne Unit han qüestionat algunes de les assumpcions dels models econòmics.

No s'han localitzat dades de cost-efectivitat del lapatinib en combinació amb letrozole.

En el supòsit d'administrar-se en el global de pacients que compleixen els criteris d'indicació de lapatinib segons la fitxa tècnica (50-60 pacients/any), s'estima que el cost anual del lapatinib a Catalunya oscil·laria entre els 786.000 € i els 938.000 € (PVP més IVA).

### **Conclusions**

La combinació de lapatinib amb capecitabina i letrozole va ser més eficaç que la capecitabina i el letrozole en cadascuna de les indicacions estudiades en termes de temps fins a la progressió i SLP, segons la indicació. El lapatinib és generalment ben tolerat. Tanmateix, són freqüents la diarrea i les erupcions. Són necessaris més estudis per definir els efectes hepàtics i cardíacs del lapatinib.

## RESUMEN

---

### Título

Lapatinib (Tyverb®) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

### Antecedentes

El lapatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa acoplada a los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 (EGFR o ErbB1) y HER2. Actúa sobre el componente intracelular de dichos receptores y, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, puede bloquear la señalización de receptores que han perdido o han mutado sus dominios extracelulares.

El lapatinib está indicado:

- en combinación con capecitabina, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que sobreexpresen el factor de crecimiento epidérmico HER2. Los pacientes deben presentar enfermedad en progresión después de haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab para enfermedad metastásica (Agencia Europea del Medicamento, EMA, junio 2008, aprobación condicional).
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos para las que la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron previamente tratadas con trastuzumab o inhibidores de la aromatasa (EMA, febrero 2010).

### Objetivos

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia del lapatinib en cada una de las indicaciones aprobadas por la EMA.

### Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica.

### Resultados

Se han identificado dos ensayos clínicos aleatorizados (1:1), multicéntricos, internacionales y comparativos de fase III que evalúan la eficacia del lapatinib en las indicaciones evaluadas, uno en combinación con capecitabina (estudio EGF100151, n=198) y otro en combinación con letrozol (estudio EGF30008, n=1.286). Sólo el estudio EGF30008 fue con doble ciego.

Ambos estudios incluyeron mujeres adultas con cáncer de mama invasivo en estadio IIIB/IIIC o IV. En el estudio EGF100151 las pacientes presentaban tumores HER2 positivos y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos y trastuzumab. En el estudio EGF30008 se incluyeron sólo pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales

positivos que no habían recibido tratamiento previo por enfermedad avanzada o metastásica.

Las pacientes del estudio EGF100151 fueron aleatorizadas a recibir lapatinib 1.250 mg/día en combinación con capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día divididos en dos dosis los días 1 al 14 (n=198) en ciclos de 21 días o capecitabina en monoterapia 2.500 mg/m<sup>2</sup>/día divididos en dos dosis los días 1 al 14, en ciclos de 21 días (n=201). En el estudio EGF30008 las pacientes recibieron lapatinib 1.500 mg/día en combinación con letrozol 2,5 mg/día o letrozol 2,5 mg/día y placebo. Todos los tratamientos se administraron por vía oral hasta la progresión o la retirada del estudio. El tiempo medio de tratamiento fue de 5,4 meses en el estudio EGF100151 y de 13,7 meses en el estudio EGF30008.

Las variables principales de estudio fueron el tiempo hasta la progresión (THP) según el comité independiente centralizado y la supervivencia libre de progresión (SLP) según investigadores locales en pacientes HER2 + en el estudio EGF100151 y EGF30008, respectivamente. Ambos estudios analizaron la tasa de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial), la tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable = 6 meses), la supervivencia global y la seguridad. Además, el estudio EGF100151 incluyó medidas de la calidad de vida (instrumentos FACT-B, FACT-G, TOI y Q-TWIST) y el estudio EGF30008 medidas del SLP en pacientes con receptores hormonales positivos, el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta y el THP, entre otras.

#### ***Eficacia: estudio EGF100151***

El THP fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratadas con lapatinib y capecitabina (6,3 meses) comparado con sólo capecitabina (4,3 meses) (HR 0,57; IC95% 0,43 a 0,77). Se observó un aumento del tiempo hasta la progresión en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado (HR 0,67; IC95% 0,53 -0,85). Los últimos datos disponibles muestran una tendencia favorable al tratamiento con lapatinib en la población por intención de tratar si bien ésta no es estadísticamente significativa.

#### ***Eficacia: estudio EGF30008***

La adición de lapatinib mejoró la SLP en el subgrupo de pacientes HER2 positivas (n=219) pero no en el subgrupo de pacientes HER2 negativas. Se observó una mejor tasa de respuesta global en las pacientes con tratamiento combinado. El número de eventos para poder evaluar diferencias en supervivencia global es insuficiente en el momento de los análisis.

#### ***Seguridad***

Los datos de seguridad del lapatinib en combinación con capecitabina o letrozol son similares. La mayoría de eventos adversos son leves. Los principales en ambos estudios son diarrea, erupciones, fatiga y náuseas.

La afectación hepatobiliar, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEV), la neumonitis, la diarrea, las erupciones y las interacciones fármaco-fármaco se consideran riesgos importantes del tratamiento con lapatinib y por este motivo la EMA ha

incorporado actividades adicionales a las de farmacovigilancia en el plan de gestión de riesgos.

### ***Evaluación económica***

Los datos disponibles del coste-efectividad del lapatinib son controvertidos. En general parece que el lapatinib es menos coste-efectivo que la capecitabina y la vinorelbina en monoterapia pero que sería más coste-efectivo que los regímenes que incluyen trastuzumab de acuerdo con análisis elaborados por el laboratorio titular. Grupos evaluadores del Reino Unido han cuestionado algunas de las asunciones de los modelos económicos.

No se han localizado datos de coste-efectividad del lapatinib en combinación con letrozol.

En el supuesto de que se administrase al total de pacientes que cumplen los criterios de indicación del lapatinib según la ficha técnica (50-60 pacientes/año), se estima que el coste anual del lapatinib en Cataluña oscilaría entre los 786.000 € y los 938.000 € (PVP más IVA).

### **Conclusiones**

La combinación de lapatinib con capecitabina y letrozol fue más eficaz que la capecitabina y el letrozol en cada una de las indicaciones estudiadas en términos de tiempo hasta la progresión y SLP, según la indicación. El lapatinib es generalmente bien tolerado. Sin embargo, son frecuentes la diarrea y las erupciones. Son necesarios más estudios para definir los efectos hepáticos y cardíacos del lapatinib.

## ENGLISH SUMMARY

---

### Title

Lapatinib (Tyverb®) for the treatment of metastatic breast cancer.

### Background

Lapatinib is a tyrosine kinase protein inhibitor coupled to epidermal 1 growth factor (EGFR or ErbB1) and HER2 receptors. It acts on the intracellular component of these receptors and, unlike monoclonal antibodies, it can block the signal of receptors that have lost or mutated their extracellular domains.

Lapatinib is indicated:

- In combination with capecitabine, for the treatment of patients with advanced or metastatic cancer who overexpress the HER2 epidermal growth factor. Patients must present disease in progression after having received prior treatment, which should include anthracyclines and taxanes and treatment with trastuzumab for metastatic disease (European Medicines Agency, EMA, June 2008, conditional approval).
- In combination with an aromatase inhibitor in post-menopausal women with metastatic breast cancer with positive hormone receptors for which chemotherapy is not appropriate. The patients included in the study registry had not been previously treated with trastuzumab or aromatase inhibitors (EMA, February 2010).

### Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of lapatinib in each of the indications approved by the EMA.

### Methodology

Systematic review of the scientific evidence.

### Results

Two randomized (1:1), multicenter, international and comparative phase III clinical trials that assess the efficacy of lapatinib in the assessed indications were identified, one in combination with capecitabine (EGF100151 study, n=198) and the other in combination with letrozole (EGF30008 study, n=1,286). Only the EGF30008 study was double blind.

Both studies included adult women with stage IIIB/IIIC or IV invasive breast cancer. In the EGF100151 study the patients presented positive HER2 tumours and had received prior treatment with anthracyclines and taxanes and trastuzumab. In the EGF30008 study only postmenopausal patients with positive hormone receptors who had not received prior treatment for advanced or metastatic disease were included.

The patients in the EGF100151 study were randomly assigned to a group receiving lapatinib 1,250 mg/day in combination with capecitabine 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day divided into two doses on days 1 to 14 (n=198) in 21 day cycles or capecitabine in monotherapy 2,500 mg/m<sup>2</sup>/day in two doses on days 1 to 14, in 21 day cycles (n=201). In the EGF30008 study the patients

received lapatinib 1,500 mg/day in combination with letrozole 2.5 mg/day or letrozole 2.5mg/day and placebo. All of the treatments were orally administered until progression or withdrawal from the study. Mean treatment duration was 5.4 months in the EGF100151 study and 13.7 months in the EGF30008 study.

The primary study variables were time to progression (TTP) according to the independent centralized committee and progression-free survival (PFS) according to local researchers in HER2+ patients in the EGF100151 and EGF30008 studies, respectively. Both studies analysed the objective response rate (complete response + partial response + stable disease  $\geq$ 6 months), overall survival and safety. In addition, the EGF100151 study included quality of life measures (FACT-B, FACT-G, TOI and Q-TWIST instruments) and the EGF30008 study included PFS measures in patients with positive hormone receptors, time until response, duration of response and TTP, amongst others.

#### ***Efficacy: EGF100151 study***

TTP was significantly higher in the group of patients treated with lapatinib and capecitabine (6.3 months) compared with capecitabine alone (4.3 months) (HR 0.57; 95% CI 0.43 to 0.77). Increased time until progression was observed in patients who received combined treatment (HR 0.67; 95% CI 0.53 – 0.85). The latest available data show a favourable trend in treatment with lapatinib in the intention-to-treat population, although it is not statistically significant.

#### ***Efficacy: EGF30008 study***

The addition of lapatinib improved PFS in the subgroup of positive HER 2 patients (n=219), but not in the subgroup of negative HER2 patients. A better overall response rate was observed in patients receiving combined treatment. The number of events needed to assess differences in overall survival was insufficient at the time of the analyses.

#### ***Safety***

Safety data for lapatinib in combination with capecitabine or letrozole are similar. Most adverse events are mild and consist mainly of diarrhea, skin rashes, fatigue and nausea in both studies.

Hepatobiliary involvement, decreased left ventricle ejection fraction (FEVI), pneumonitis, diarrhea, skin rash and drug-drug interactions are considered the most important risks of treatment with lapatinib and for this reason the EMA has incorporated other activities to drug monitoring activities in the risk management plan.

#### ***Economic assessment***

Available data on the cost-effectiveness of lapatinib are controversial. Overall it seems that lapatinib is less cost-effective than capecitabine and vinorelbine in monotherapy, but that it might be more cost-effective than regimens including trastuzumab based on the analyses developed by the head laboratory. Assessment groups from the United Kingdom have questioned some of the assumptions of the economic models.

No data on the cost-effectiveness of lapatinib in combination with letrozole have been located.

If lapatinib were administered to all patients who meet lapatinib indication criteria according to the technical card (50-60 patients/year), it is estimated that the annual cost of lapatinib in Catalonia would range between 786,000 € and 938,000 € (RRP + tax).

### **Conclusions**

The combination of lapatinib with capecitabine and letrozole was more efficacious than capecitabine and letrozole in each of the studied indications in terms of time until progression and PFS, depending on the indication. Lapatinib is generally well-tolerated. However, diarrhea and skin rash are common. More studies are needed to define the hepatic and cardiac effects of lapatinib.

## INTRODUCCIÓ

---

El càncer de mama és un problema sanitari d'elevat impacte per la seva elevada prevalença i mortalitat. S'estima que a la Comunitat Econòmica Europea presenta una incidència de 109,9 casos/100.000 dones/any i una mortalitat de 38,4/100.000 dones/any. A Espanya, la incidència del càncer de mama al 2008 va ser de 81,1 per 100.000 habitants<sup>1</sup> i a Catalunya (segons les dades del registre a Tarragona) al 2002 va ser de 86,13/100.000 dones/any ajustat amb la població europea<sup>2</sup>.

Al nostre país és el càncer femení més freqüent, i representa quasi el 30% dels nous casos diagnosticats i la primera causa de mort per càncer en dones (18% de les morts per càncer en dones)<sup>3</sup>. La incidència del càncer de mama a Catalunya s'ha incrementat en els últims anys, probablement, per les millores en el cribratge introduïdes; mentre que la mortalitat associada ha disminuït, indicant millores en la supervivència associades a les millores en el tractament i al diagnòstic en estadis més precoços<sup>4</sup>.

El càncer de mama sol ser definit mitjançant un sistema de classificació desenvolupat per l'American Joint Committee on Cancer i el Node and Metastasis Staging System (TNM); altres aspectes de classificació inclouen patologia, grau, estat dels receptors, i la presència o absència de gens determinats per les proves d'ADN (**Annex 1**).

El càncer de mama metastàtic es diagnostica d'inici en un 1-5% de les dones amb càncer de mama. S'estima que el 30-40% de les pacients diagnosticades amb càncer de mama localitzat acaben presentant metàstasis. El curs clínic del càncer de mama metastàtic és molt variable, i inclou des de pacients que viuen sense símptomes durant anys fins a pacients que moren a causa de la malaltia als pocs mesos<sup>5</sup>. En termes generals, la supervivència mitjana se situa al voltant dels 24-36 mesos des del moment en què es diagnostica<sup>6</sup>. Aquesta es redueix fins a un 50% en els pacients amb tumors amb sobreexpressió del receptor del factor de creixement epidèrmic 2 (HER2 o ErB2)<sup>7</sup> o. Aproximadament el 25% dels casos diagnosticats de càncer de mama i prop del 20-25% dels pacients amb càncer de mama metastàtic tenen tumors que sobreexpressen l'HER2.

Els objectius que persegueix el tractament de la malaltia metastàtica són la pal·liació dels símptomes, la prolongació del temps fins a la progressió de la malaltia i, si és possible, millorar-ne la supervivència.

Les diferents modalitats terapèutiques com l'hormonoteràpia, la quimioteràpia, el tractament dirigit a diana, la indicació de radioteràpia o el tractament amb bifosfonats pretenen assolir aquests objectius, però la manera de combinar-les depèn de les característiques de la pacient i de la malaltia<sup>6</sup>.

Existeixen factors que condicionen el pronòstic i la resposta al tractament: a) els criteris d'hormonosensibilitat (definida per l'expressió dels receptors hormonals, la resposta prèvia a un tractament hormonal); b) la sobrepressió o amplificació del gen HER2; c) l'interval lliure de malaltia; d) l'extensió i localització de les metàstasis; e) l'edat del pacient; f) el tipus de tractament administrat prèviament<sup>6</sup>.

## Tractament del càncer de mama metastàtic HER2 positiu

A Catalunya, les guies de pràctica clínica de càncer de mama fan una sèrie de recomanacions sobre el tractament de càncer de mama metastàtic, entre les quals estan:

**1. Tractament hormonal:** es pot emprar en dones que tenen un tumor amb criteris d'hormonosensibilitat, amb afectació visceral mínima, o bé amb afectació de teixits tous i/o ossis.

- En dones **premenopàusiques** es recomana ablació ovàrica o administració d'anàlegs de l'hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) juntament amb tamoxifè.
- En dones **postmenopàusiques** amb càncer metastàtic hormonosensible es recomana tractament de primera línia amb inhibidors de l'aromatasa de tercera generació (anastrozole, letrozole o exemestà). En cas de progressió es recomana com a tractament de 2a línia l'administració de fulvestrant o exemestà<sup>a</sup>. En malaltes que presenten símptomes greus o metàstasi d'evolució ràpida, o bé després de la progressió a dues-tres línies d'hormonoteràpia es recomana la utilització de quimioteràpia.

**2. Tractament citostàtic:** es recomana a pacients amb tumors no hormonosensibles o més agressius. En el plantejament del tractament citostàtic cal diferenciar les pacients amb tumors que presenten sobreexpressió del gen HER2 i les que no.

- D'acord amb les OncoGuies (última actualització de l'any 2008)<sup>6</sup> es recomana que les pacients amb càncer de mama metastàtic HER2 positiu siguin tractades amb trastuzumab combinat amb quimioteràpia (amb taxans o vinorelbina) en primera línia de tractament. En cas de progressió de la malaltia les OncoGuies recomanen iniciar el tractament amb: a) trastuzumab amb un altre citostàtic com la vinorelbina si ha rebut taxans o capecitabina o b) lapatinib amb capecitabina. L'ús del darrer esquema no està recomanat per la Scottisch Medicines Consortium (SMC) o el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

### **Fàrmac a avaluar: Lapatinib**

Lapatinib (Tyverb®, GlaxoSmithKline) és un inhibidor de la proteïna tirosina cinasa acoblada als receptors del factor de creixement epidèrmic 1 (EGFR o ErbB1) i HER2. És una molècula petita que actua sobre el component intracel·lular dels esmentats receptors i, a diferència dels anticossos monoclonals, pot bloquejar la senyalització de receptors que han perdut o han mutat els seus dominis extracel·lulars.

Actualment, el lapatinib està indicat:

- en combinació amb capecitabina, per al tractament de pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic que sobreexpressin el factor de creixement epidèrmic HER2. Els pacients han de presentar malaltia en progressió després d'haver rebut tractament previ, el qual ha d'incloure antraciclins i taxans i tractament amb

---

<sup>a</sup> L'administració de fulvestrant ha mostrat tenir una eficàcia comparable a la de l'anastrozole, tot i que existeix una menor evidència de l'activitat d'aquest quan hi ha hagut progressió de la neoplàsia en curs dels inhibidors de l'aromatasa.

trastuzumab per a malaltia metastàtica (European Medicines Agency, EMA; juny 2008, aprovació condicional).

- en combinació amb un inhibidor d'aromatasa en dones postmenopàusiques amb càncer de mama metastàtic amb receptors hormonals positius per a les quals la quimioteràpia no és adequada. Les pacients incloses en l'estudi de registre no van ser prèviament tractades amb trastuzumab o inhibidors de l'aromatasa (EMA, febrer 2010).

Es presenta en forma de comprimits recoberts de 250 mg en capsles de 140 comprimits (CNM661144, PVP IVA inclòs: 2.167,89€). La dosi recomanada és de 1.250 mg (5 comprimits) en una única presa diària quan es combina amb capecitabina i 1.500 mg (6 comprimits) quan es combina amb inhibidors de l'aromatasa. S'ha de consultar la fitxa tècnica dels inhibidors d'aromatasa per veure els detalls de dosificació de l'administració concomitant. La dosi pot reduir-se en pacients amb alteració hepàtica.

Les característiques detallades del lapatinib poden consultar-se a l'**Annex 2**.

## OBJECTIUS

---

- Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del lapatinib en combinació amb capecitabina en pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic amb sobreexpressió d'HER2 en progressió després de rebre tractament previ, que hagi inclòs antraciclins i taxans, i trastuzumab en malaltia metastàtica.
- Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del lapatinib en combinació amb un inhibidor d'aromatasa en dones postmenopàusiques que pateixen malaltia metastàtica amb receptors hormonals positius, per a les quals la quimioteràpia no és adequada.

## METODOLOGIA

---

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 3**.

## RESULTATS

### Estudis inclosos

S'han identificat 2 estudis aleatoritzats de fase III que avaluen l'eficàcia del lapatinib en les indicacions avaluades, un en combinació amb capecitabina (estudi EGF100151)<sup>8-12</sup> i l'altre en combinació amb letrozole (estudi EGF30008)<sup>13-15</sup>.

### Característiques dels estudis

Les característiques principals dels estudis es descriuen en la Taula 1

**Taula 1. Característiques principals dels estudis publicats amb lapatinib**

Estudi	Anàlisi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Grup control (n)
<b>EGF100151</b>						
Geyer 2006 <sup>8</sup>	Anàlisi intermèdia (15 nov. 2005)	Fase III Aleatoritzat Obert Comparatiu Multicèntric	TFP	Dones amb CM avançat o metastàtic HER2+ que ha progressat després de tractament amb antraciclins, taxans i trastuzumab	Lapatinib 1.250 mg/dia + Capecitabina 2000mg/m <sup>2</sup> del dia 1 al 14 (n=198)*	Capecitabina 2.500mg per m <sup>2</sup> de superfície corporal dividida en dos dosi/dia del dia 1 al 14 de cada cicle (n=201)*
Cameron 2008 <sup>9</sup>	Actualització resultats					
Sherrill 2008 <sup>10</sup>	(totes les variables d'eficàcia)					
Zhou 2010 <sup>11</sup>	(3 abr. 2006)					
Cameron 2010 <sup>12</sup>	Actualització resultats de l'SG (1 oct. 2008)					
<b>EGF30008</b>						
Johnston 2009 <sup>13</sup>		Fase III Aleatoritzat Doble cegament Multicèntric	SLP	Dones postmenopàusiques amb CM avançat o metastàtic, HR+, HER2+ en primera línia	Lapatinib 1.500 mg/dia + Letrozole 2,5 mg/dia (n=642)	Letrozole 2,5 mg/dia + placebo (n=644)
Schwartzberg 2010 <sup>14</sup>						
Sherrill 2010 <sup>15</sup>						

CM: càncer de mama; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TFP: temps fins a la progressió  
\* Població per intenció de tractar a 3 abril de 2006, data en què es tanca la base de dades.

### Disseny

Els dos estudis EGF100151 i EGF30008 són assaigs clínics aleatoritzats, multicèntrics, internacionals i comparatius de fase III. L'estudi EGF100151 fou obert i l'estudi EGF30008 fou amb doble cegament.

### Població

Ambdós estudis van incloure dones adultes amb càncer de mama avançat o metastàtic que complien els criteris d'inclusió i exclusió descrits en la **Taula 2**. Les pacients de l'estudi EGF100151 van rebre lapatinib després d'haver rebut tractament previ per malaltia metastàtica. En l'estudi EGF30008, el lapatinib es va administrar en primera línia en dones postmenopàusiques RE+ i/o RP+.

**Taula 2. Criteris d'inclusió i d'exclusió**

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
<b>Estudi EGF100151 (lapatinib +/- capecitabina)</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dones ≥ 18 anys</li><li>▪ Càncer de mama invasiu confirmat histològicament, en estadi IIIB o IIIC amb lesió T4, o malaltia en estadi IV</li><li>▪ Sobreexpressió d' HER2 (IHC 2+ o FISH 3+)</li><li>▪ Càncer de mama o avançat, definit com la aparició de qualsevol lesió o increment del 25% o més de les lesions existents</li><li>▪ Càncer de mama refractari, definit com el fracàs del tractament després de 6 mesos de teràpia adjuvant</li><li>▪ Tractament previ amb una antraciclina i un taxà en adjuvència o malaltia metastàtica</li><li>▪ Tractament previ amb trastuzumab (en monoteràpia o en combinació) administrat almenys durant 6 setmanes per malaltia localment avançada o metastàtica</li><li>▪ ECOG 0-1</li><li>▪ Fracció d'ejecció del ventricle esquerre normal</li><li>▪ Esperança de vida ≥ 12 mesos</li><li>▪ Funció renal, hepàtica i hematològica normal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tractament previ amb capecitabina</li><li>▪ Metàstasi cerebral en pacients que no estiguessin estables després de la interrupció del tractament amb anticonvulsivants i corticosteroides</li><li>▪ Malaltia cardíaca (angina amb simptomatologia, arítmies o insuficiència cardíaca congestiva)</li><li>▪ Alteració de l'absorció intestinal</li><li>▪ Rebre un altre tractament diferent de la capecitabina (quimioteràpia, radioteràpia, immunoteràpia quirúrgica, teràpia biològica, embolització del tumor)</li></ul>
<b>Estudi EGF30008 (lapatinib +/- letrozole)</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dones ≥ 18 anys</li><li>▪ Dones postmenopàusiques amb càncer invasiu de mama, estadi IIIB/IIIC o IV confirmat histològicament i RE positius i/o RP positius</li><li>▪ Sense tractament previ de la malaltia avançada o metastàtica</li><li>▪ No exclou el tractament antiestrogènic neoadjuvant/adjuvant previ o tractament adjuvant estadiatge A1 amb tamoxifè completat ≥1 any inici estudi</li><li>▪ ECOG 0 o 1</li><li>▪ Funció orgànica normal i fracció d'ejecció ventricle esquerre rang normalitat</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tractament previ per malaltia avançada o metastàtica</li><li>▪ Pacients amb malaltia simptomàtica greu</li></ul>

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, RE: receptors d'estrògens; RP: receptors de progesterona

### **Intervenció**

En l'estudi EGF100151 les pacients van ser aleatoritzades (1:1) a lapatinib 1.250 mg/dia ininterrompudament en combinació amb capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/dia dividits en dues dosis els dies 1 al 14 (n=198) en cicles de 21 dies o a capecitabina en monoteràpia 2.500 mg/m<sup>2</sup>/dia dividits en dues dosis els dies 1 al 14, en cicles de 21 dies (n=201).

En l'estudi EGF30008 les pacients van ser aleatoritzades (1:1) a lapatinib 1.500 mg/dia en combinació amb letrozole 2,5 mg/dia (n=642) o a letrozole 2,5 mg/dia + placebo (n=644).

En tots dos estudis, tots els tractaments es va administrar per via oral fins a la progressió o la retirada de l'estudi. El temps mitjà de tractament va ser de 5,4 mesos en l'estudi EGF100151<sup>b</sup> i 13,7 mesos en l'estudi EGF30008<sup>b</sup>.

<sup>b</sup> Dades extretes de l'informe d'avaluació de l'EMA (apartat de seguretat). En la publicació original s'indica que el temps mitjà de tractament va ser de 40 setmanes en el grup lapatinib més letrozole i de 38 setmanes en el grup amb letrozole més placebo.

### **Objectiu i variables d'estudi**

L'objectiu principal dels estudis fou analitzar l'eficàcia del lapatinib. La variable principal fou el temps fins a la progressió (TFP) en l'estudi EGF100151 i la supervivència lliure de progressió (SLP) en la població HER2+ segons la valoració dels investigadors en els centres participants en l'estudi EGF30008. El TFP es va definir com el temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per càncer de mama (segons comitè independent centralitzat). L'SLP es va definir com el temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa (segons investigadors locals).

Ambdós estudis van analitzar la taxa de resposta objectiva<sup>c</sup> (resposta completa + resposta parcial), la taxa de benefici clínic<sup>d</sup> (resposta completa + resposta parcial + malaltia estable  $\geq 6$  mesos), la supervivència global i la seguretat.

L'estudi EGF100151 va incloure també la qualitat de vida (mesurada amb instruments FACT-B, FACT-G, TOI i Q-TWIST). L'estudi EGF30008 va incloure també l'SLP en pacients amb receptors hormonals positius, el temps fins a la resposta i la durada de la resposta i el TFP, entres d'altres.

### **Anàlisi estadística**

En l'estudi EGF100151 les anàlisis principals d'eficàcia es realitzen per intenció de tractar i segons l'avaluació d'un comitè independent centralitzat i dels metges dels centres participants. Amb data de novembre de 2005 es va realitzar una anàlisi intermèdia del TFP una vegada els investigadors locals havien descrit els 146 esdeveniments (n=321) definits per protocol. Les dades analitzades pel comitè independent centralitzat van revelar 114 esdeveniments. Després de la revisió cega es va aturar el reclutament de pacients (abril 2006) i es va oferir la possibilitat de rebre tractament amb lapatinib més capecitabina a les pacients inicialment assignades a capecitabina en monoteràpia. Trenta-nou d'aquestes pacients encara en l'estudi van canviar de grup de tractament. En el moment d'aturar el reclutament, 9 pacients en fase de cribratge van ser assignades a rebre lapatinib més capecitabina. Les dades no s'inclouen en la majoria d'anàlisis.

En l'estudi EGF30008 les anàlisis principals d'eficàcia es realitzen també per intenció de tractar, però són avaluades pels investigadors locals. Un comitè independent centralitzat va analitzar també les dades, però els resultats només s'utilitzen amb fins confirmatoris. El comitè no va verificar la informació simptomatològica de pacients amb malaltia progressiva que només va ser analitzat pels metges locals. L'estudi fou inicialment dissenyat per incloure 760 pacients amb independència de la sobreexpressió d'HER2. Durant l'estudi les esmenes presentades al protocol van permetre ampliar el nombre de pacients HER2+. Una vegada finalitzat el període de reclutament la població de pacients HER2+ va passar a ser la població d'interès de l'estudi. Les dades d'eficàcia també es van analitzar en la població ITT (total de la mostra inclosa) i HER2-.

### **Característiques de les pacients incloses**

Les característiques basals de la població inclosa van ser similars entre els grups comparats en cada estudi.

---

<sup>c</sup> Segons criteris RECIST.

En l'estudi EGF100151 l'edat mitjana fou de 52,5 anys (rang 26-83 anys) amb un 14% de pacients  $\geq$  65 anys. La majoria havien debutat amb malaltia localitzada en estadiatge II (44%) i presentaven malaltia metastàtica a l'entrada a l'estudi (97%). Gairebé la meitat de les pacients eren RH-.

En l'estudi EGF30008 l'edat mitjana fou de 60,0 anys (rang 44-87 anys) en la població HER2+; 63,0 anys (rang 31-95 anys) en la població HER2- i 63,0 anys (rang 31-94 anys) en la població ITT. Només 12 pacients presentaven malaltia avançada. El 17% (n=219) eren HER2+ i el 56% d'aquestes havien rebut tractament previ amb quimioteràpia o tractament hormonal. En la majoria de casos, la quimioteràpia va incloure doxorubicina i el tractament hormonal va consistir en tamoxifè.

### **Qualitat metodològica dels estudis**

L'estudi EGF100151 és un assaig clínic aleatoritzat de fase III. L'aleatorització es va fer mitjançant un esquema d'aleatorització generat informàticament en blocs de 6, d'acord amb una estratificació feta segons la zona geogràfica i l'estadi de la malaltia en una relació 1:1. Es va garantir l'ocultació de l'assignació per mitjà d'un sistema de resposta a la veu interactiu que va aleatoritzar els pacients. L'estudi va ser obert, però qualsevol evidència objectivable, com ara els resultats d'una radiografia, van ser analitzats per un comitè independent centralitzat. Un total de 120 centres de 20 països van reclutar els pacients. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal. Es descriu els abandonaments i les pèrdues (35) i les anàlisis principals es basen per intenció de tractar. Es considera que el risc de biaix amb relació a la variable principal d'estudi és baix amb un grau d'evidència SIGN 1<sup>+</sup>.

L'estudi EGF30008 és també un estudi assaig clínic aleatoritzat de fase III. No es descriu el mètode d'aleatorització ni el mètode d'encobriment de la seqüència d'aleatorització. Es tracta d'un estudi amb doble cegament. Les pacients assignades a letrozole van prendre també placebo d'aspecte similar als comprimits de lapatinib. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal. Es van presentar esmenes per ampliar el nombre de pacients HER2+, ja que durant l'estudi es va publicar evidència que indicava que l'efecte principal del lapatinib s'observava en pacients HER2+. Les dades principals van ser analitzades pels investigadors locals. La mostra es va ampliar i la població principal d'estudi es va canviar una vegada iniciat l'estudi. Un total de 212 centres de 29 països i 5 regions geogràfiques van reclutar pacients. Vuit pacients no van rebre tractament. Es considera que el risc de biaix en relació amb la variable principal d'estudi és alt amb un grau d'evidència SIGN 1-.

Ambdós estudis van ser finançats pel laboratori titular.

### **Eficàcia del lapatinib**

#### ***Lapatinib combinat amb capecitabina (estudi EGF100151)***

A continuació es descriuen els resultats obtinguts en l'estudi principal del lapatinib. Es presenten els resultats disponibles a més llarg termini per a cadascuna de les variables segons informe de l'EMA<sup>16</sup> o referències bibliogràfiques quan s'indica.

## TEMPS FINS A LA PROGRESSIÓ DE LA MALALTIA

S'ha observat una millora significativa en la variable principal TFP de la malaltia, equivalent a un augment de 2 mesos (HR 0,57; IC95% 0,43 a 0,77). Vegeu la **Taula 4**.

**Taula 4. Temps fins a la progressió de la malaltia. Avaluat per avaluadors cecs al tractament. Dades de l'abril de 2006.**

	Lapatinib més capecitabina	Capecitabina	HR (IC 95%)
N	198	201	
Esdeveniments, n	82	102	0,57 (0,43 a 0,77)
Mesos, mitjana	<b>6,3</b>	<b>4,3</b>	

## SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ

S'ha observat, també, una millora significativa de l'SLP, equivalent a un augment de 5,8 mesos (HR 0,67; IC95% 0,53 -0,85) en pacients tractades amb lapatinib més capecitabina comparat amb capecitabina en monoteràpia (**Taula 5**).

## SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

Quant a la supervivència, tot i que s'observa una tendència favorable al tractament amb lapatinib en la població per intenció de tractar, aquesta no és estadísticament significativa (**Taula 5**).

Anàlisis addicionals (model de regressió de Cox ajustat) amb dades actualitzades a 1 d'octubre de 2008 mostren diferències estadísticament significatives (HR 0,80; CI 0,64-0,99;  $p= 0,043$ )<sup>12</sup>.

## TAXA DE RESPOSTA GLOBAL I BENEFICI CLÍNIC

La taxa de resposta global i el benefici clínic va ser superior en les pacients tractades amb lapatinib més capecitabina comparat amb capecitabina en monoteràpia, si bé les diferències no van ser estadísticament significatives (Taula 5). Només es va observar una resposta completa al tractament en el grup tractat amb lapatinib més capecitabina. El percentatge de respostes parcials va ser significativament superior en el grup tractat amb lapatinib més capecitabina comparat amb capecitabina en monoteràpia (RR 1,67; IC95% 1,09 a 2,56). El nombre de malalts amb malaltia estable no va ser diferent entre els dos grups (RR 0,29; IC95% 0,98 a 1,71) contràriament a pacients amb malaltia en progressió que va ser inferior en el grup tractat amb lapatinib (RR 0,54; IC95% 0,35 a 0,84).

La durada mitjana de la resposta en els pacients que van respondre va ser de 8,0 mesos en el grup lapatinib més capecitabina i 7,6 mesos en el grup capecitabina en monoteràpia.

## QUALITAT DE VIDA

La qualitat de vida ha estat mesurada mitjançant tres qüestionaris diferents. No s'han observat millores significatives, per cap moment de medicació i per cap escala, entre els dos tractaments<sup>10,11</sup>.

## ALTRES RESULTATS

### INCIDÈNCIA DE METÀSTASIS CEREBRALS

Es va calcular *post-hoc* la incidència de metàstasis cerebrals quan es va produir la progressió de la malaltia. Aquesta fou inferior en el grup tractat amb lapatinib més capecitabina comparat amb capecitabina en monoteràpia (2% enfront de 6%,  $p=0,10$ ).

**Taula 5. Resultats secundaris segons avaluació per grup independent centralitzat (excepte supervivència global)**

	Lapatinib més capecitabina	Capecitabina	HR (IC 95%) p-valor
<b>Supervivència lliure de progressió (abril 2006)</b>			
N	198	201	
Esdeveniments, n	135	144	HR= 0,67 (0,53 a 0,85)
Mesos, mediana	<b>19,1</b>	<b>13,3</b>	
<b>Supervivència global (octubre 2008)*</b>			
N	198	201	
Esdeveniments, n	n.e.	n.e.	HR= 0,87 (0,70 a 1,08)
Mesos, mediana	<b>17,3</b>	<b>14,9</b>	
<b>Taxa de resposta global (abril 2006)</b>			
RC + RP	22%	14%	$p=0,09$
<b>Benefici clínic (abril 2006)</b>			
RC + RP + ME	29%	17%	$p=0,008$

ME: malaltia estable; n.e.: no especificat, RC: resposta completa; RP: resposta parcial

\* Inclou els 35 pacients inicialment assignats a capecitabina que van creuar de grup després de la progressió de la malaltia<sup>12</sup>.

### Lapatinib combinat amb letrozole (estudi EGF30008)

#### SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ

En la població HER2+ (n=219) s'ha observat una millora significativa de l'SLP (segons avaluació dels investigadors locals), equivalent a un augment de 5,2 mesos (HR: 0,57; IC95% 0,43 a 0,77) en pacients tractades amb lapatinib més letrozole comparat amb letrozole més placebo (**Taula 6**).

En la població ITT (n=1.286), l'SLP també va ser superior en el grup amb tractament combinat comparat amb letrozole més placebo. No s'han observat beneficis de la combinació de lapatinib més letrozole en pacients HER- (n=952) (**Taula 6**).

#### SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

Amb menys del 50% dels esdeveniments registrats en la població HER2+, la mediana de la supervivència global mostra una tendència favorable a la combinació de lapatinib més letrozole comparat amb letrozole més placebo (33,3 mesos enfront de 32,3 mesos; HR =0,74; IC95% 0,5-1,1) (**Taula 6**).

**Taula 6. Resultats d'eficàcia del lapatinib en combinació amb letrozole**

	Població HER2+		Població ITT		Població HER2-	
	Lapatinib + letrozole n = 111	Letrozole + placebo n = 108	Lapatinib + letrozole n = 642	+ placebo n = 644	Lapatinib + letrozole n = 478	Letrozole + placebo n = 474
<b>Supervivència lliure de progressió</b>						
Mesos, mediana (IC95%)	8,2 (5,6 - 9,1)	3,0 (2,8 - 5,5)	11,9 (10,9 - 13,7)	10,8 (8,5 - 11,7)	13,7 (11,2 - 16,0)	13,4 (11,0 - 14,3)
Hazard ràtio (IC95%)	0,71 (0,53 - 0,96)		0,86 (0,76 - 0,98)		0,90 (0,77 - 1,05)	
p-valor	0,019		0,026		0,188	
<b>Supervivència global</b>						
Mesos, mediana (IC95%)	33,3 (22,0 - NE)	32,3 (21,2 - 36,7)	39,4 (36,3 - 45,1)	40,5 (35,9 - 43,6)	40,1 (37,1 - NE)	41,3 (38,8 - NE)
Hazard ràtio (IC95%)	0,74 (0,5 - 1,1)		1,01 (0,8 - 1,2)		1,15 (0,9 - 1,4)	
p-valor	0,113		0,915		0,193	

### TAXA DE RESPOSTA GLOBAL I BENEFICI CLÍNIC

En la població HER2+ la taxa de resposta global amb el tractament combinat va ser del 28% comparat amb el 15% del letrozole més placebo ( $p= 0,021$ ) i la taxa de benefici clínic va ser de 48% i 29%, respectivament ( $p= 0,003$ ). Es van observar un nombre similar de respostes completes en totes dues branques (5 amb el tractament combinat i 4 amb letrozole més placebo).

### TEMPS FINS A LA RESPOSTA

El 74% (23/31) de les pacients amb tractament combinat i el 69% (11/16) de les pacients del grup letrozole més placebo van respondre abans de la primera avaluació (12 mesos).

### DURADA DE LA RESPOSTA

La durada de la resposta va ser superior en les pacients amb tractament amb letrozole més placebo que en el grup amb tractament combinat (21,1 mesos enfront d'11,8 mesos) segons avaluació dels investigadors locals.

### QUALITAT DE VIDA

En la població HER2+ el canvi en la qualitat de vida va ser similar en les dues branques de tractament. Les puntuacions es van mantenir generalment constants i les diferències no van ser estadísticament significatives<sup>15</sup>.

### ALTRES RESULTATS

Es van fer anàlisis de subgrups en funció de l'edat. No es van trobar diferències entre pacients <65 anys i >65 anys en termes de l'SLP però la taxa de resposta va ser superior en pacients >65 anys.

Les anàlisis amb les variables RE i RP contínues i segons avaluació pels investigadors locals no van ser diferents en termes de l'SLP, però sí en considerar les avaluacions del comitè independent centralitzat.

## **Seguretat del lapatinib**

### ***Lapatinib combinat amb capecitabina***

Es van incloure 389 pacients a les anàlisis de seguretat. El 97% de les pacients que van rebre lapatinib en combinació amb capecitabina i el 93% del grup tractat amb capecitabina en monoteràpia va experimentar algun esdeveniment advers. La majoria d'aquests van ser de grau 1-2. Segons els d'investigadors, el 87% i el 82% van ser conseqüència del tractament, respectivament. No es van observar diferències significatives en els sis efectes adversos més freqüents (diarrea, eritrodismetèsia palmo-plantar, nàusees, fatiga, vòmits i erupció). Tant les erupcions com les diarrees que es van associar al tractament van succeir més freqüentment en el grup amb lapatinib més capecitabina.

Es van registrar quatre casos cardíacs asimptomàtics en el grup tractat amb lapatinib més capecitabina i un cas en el grup tractat amb capecitabina en monoteràpia. Tots els casos van presentar una disminució a la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVI) i en un cas del grup lapatinib es va desenvolupar una angina de Prinzmetal. Segons els investigadors, tots els casos del grup lapatinib es van relacionar amb el tractament.

Cinc pacients van patir esdeveniments adversos amb resultat de mort (2 en el tractament combinat, 3 en el tractament en monoteràpia). Els esdeveniments adversos van ser causa de suspensió del tractament en el 13% de les dones en tractament combinat i el 12% de pacients en tractament amb monoteràpia.

### ***Lapatinib combinat amb letrozole***

Es van incloure dades de 1.278 pacients en les anàlisis de seguretat. El 96% dels pacients que van rebre lapatinib en combinació amb letrozole i el 86% del grup que va rebre letrozole més placebo va experimentar algun esdeveniment advers. Segons el grup d'investigadors, el 84% i el 55% van ser conseqüència del tractament, respectivament. La majoria van ser lleus. Les reaccions adverses més freqüents van ser diarrea, erupció, nàusees, artràlgia i fatiga. La diarrea i l'erupció van ser més freqüents en pacients amb tractament combinat comparat amb letrozole més placebo. La diarrea grau 3-4 va motivar la sortida de l'estudi en el 15% dels pacients amb tractament combinat que van presentar-ne.

La incidència de disminució de la FEVI i l'augment de transaminases relacionada amb el tractament va ser baixa, però va ser més freqüent en pacients amb tractament combinat.

La incidència d'esdeveniments adversos greus va ser superior en el grup amb tractament combinat comparat amb letrozole més placebo (22% enfront del 15%).

Vuit pacients de cada grup van morir. En 3 casos la mort es va relacionar amb el tractament (1 en el grup amb tractament combinat i 2 en el grup letrozole més placebo).

## **Avaluacions econòmiques**

### ***Estudis inclosos i característiques***

S'ha identificat un únic estudi original que ha avaluat el cost-utilitat del lapatinib combinat amb capecitabina<sup>17</sup>. No s'ha identificat cap estudi amb dades primàries del lapatinib

combinat amb letrozole. S'han identificat 3 avaluacions econòmiques del lapatinib amb capecitabina en informes d'avaluació del National Institute of Clinical Excellence (NICE)<sup>18</sup>, de la Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>19</sup> i el National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) d'Irlanda<sup>20</sup>. Els 3 darrers descriuen les dades econòmiques aportades pel laboratori titular.

L'objectiu dels estudis va ser l'avaluació del cost-efectivitat del lapatinib amb capecitabina com a tractament de segona línia en pacients amb càncer de mama metastàtic o progressiu HER2+. Les característiques principals es presenten a la **Taula 7**.

**Taula 7. Característiques de les avaluacions econòmiques**

	QUANG et al.	NICE	NCPE	SMC
<b>Tipus d'estudi</b>	ACU	ACU	ACU	ACU
<b>Font de les dades</b>	Estudis clínics Medicare Literatura	Estudis clínics NHS Literatura	No es descriuen	
<b>Perspectiva</b>	Social	NHS	HSE Irlanda	NHS
<b>Costos</b>	Costos directes: Preu adquisició, monitoratge, esdeveniments adversos, tractament de 3a línia Costos indirectes: pèrdua de productivitat	Costos directes: Preu adquisició, administració, monitoratge, esdeveniments adversos, radioteràpia, Costos indirectes: pèrdua de productivitat	No es descriuen	Medicament i administració
<b>Model</b>	Markov	Markov	No es descriu	Markov
<b>Horitzó temporal</b>	Esperança de vida	5 anys	5 anys	5 anys
<b>Comparador</b>	C	C V TZ+V TZ+C TZ	C V TZ+V TZ+C TZ	C V TZ+V TZ+C TZ
<b>Taxa de descompte</b>	3%	3,5%	No es descriu	No es descriu
<b>Anàlisi de sensibilitat</b>	Sí	Sí	sí	No es descriu

ACU: anàlisi cost-utilitat; ACE: anàlisi cost-efectivitat; C: capecitabina; HSE: Health Service Executive; NCPE: National Centre for Pharmacoeconomics; NICE: National Institute of Clinical Excellence, SMC: Scottish Medicines Consortium; TZ: trastuzumab; V: vinorelbina.

## Resultats

Segons l'anàlisi de Quang, s'estima que el cost-utilitat del lapatinib en segona línia és de 166.133 \$ per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) basat en un cost incremental de 19.630 \$ per pacient fins a la mort d'aquesta i un guany estimat de 0,12 AVAQ (rang 158.000 €/AVAQ-215.000€/AVAQ) (**Taula 8**).

El NICE considera correcte l'abordatge general del model de cost-efectivitat presentat pel laboratori titular. El problema principal destacat pels revisors és l'evidència limitada disponible sobre l'eficàcia d'alguns dels tractaments utilitzats en el grup comparador, especialment amb relació a la vinorelbina. L'estimació del TFP de les pacients tractades amb trastuzumab (monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia) es va fer assumint que eren tots igual d'eficaços. Així mateix, els revisors destaquen els dubtes amb relació a la

dosi utilitzada dels diferents comparadors, el temps de tractament amb trastuzumab, la limitada atenció als esdeveniments adversos, l'aprofitament de dosis i els valors d'utilitat (**Taula 8**).

En les dades presentades per l'SMC s'observa que les comparacions de l'administració combinada de lapatinib més capecitabina amb capecitabina i vinorelbina en monoteràpia no són favorables al lapatinib (**Taula 8**) mentre que sí sembla cost-efectiu quan es compara amb trastuzumab. Tanmateix, destaquen algunes limitacions com l'exclusió dels costos derivats del efectes adversos, les assumpcions sobre les dosis, la freqüència d'ús i pèrdua del trastuzumab, així com assumpcions en algunes de les dades clíniques.

Segons l'NCPE, els resultats són molt sensibles al cost d'adquisició del fàrmac, l'aprofitament de dosis, el temps de tractament amb trastuzumab després de la progressió i l'hazard ràtio de la malaltia lliure de progressió. La ràtio cost-efectivitat incremental (ICER) va passar de 12.230 €/AVAQ a 3.953 €/AVAQ en reduir un 6% el preu d'adquisició del fàrmac (no s'indica el valor). L'ICER augmenta fins a 34.958€/AVAQ i sobrepassa els 45.000€/AVAQ, quan no s'assumeix aprofitament de dosis i s'administra trastuzumab en menys del 50% de les pacients, respectivament. La informació disponible sobre l'estudi és molt limitada i de difícil interpretació.

**Taula 9: Resultats principals descrits en els informes del NICE, SMC i NCPE a partir de les dades del laboratori titular**

	Lapatinib + Capecitabina en 2a línia de tractament				
	Capecitabina	Vinorelbina	Trastuzumab + vinorelbina	Trastuzumab + capecitabina	Trastuzumab
<b>NICE</b>					
Cost incremental (£)	13.873	11.584	-4.452	-2.186	-1.075
Eficàcia incremental (AVAQ)	0,171		0,143		
RCEI (£/AVAQ)	81.251	67.847	Lapatinib + capecitabina domina		
<b>SMC</b>					
Cost incremental (£)	14,015	11,726	-3582	-1.075	638
Eficàcia incremental (AVAQ)	0,15	0,17	0,03		
RCEI (£/AVAQ)	93.825	78.503	No es descriu		24.227
<b>NCPE</b>					
Cost incremental (€)	No descrit	--	--	--	--
Eficàcia incremental (AVAQ)	No descrit	--	--		
CEI (€/AVG)	8.707	--	--		
RCEI (€/AVAQ)	12.230	--	--		

AVAQ: any de vida ajustat per qualitat; AVG: any de vida guanyat; CEI: cost-efectivitat incremental; NCPE: National Centre for Pharmacoeconomics; NICE: National Institute of Clinical Excellence, RCEI: ràtio cost-efectivitat incremental; SMC: Scottish Medicines Consortium

### **Estimació de l'impacte pressupostari**

Tenint en compte les dosis recomanades per al tractament de càncer de mama metastàtic i els PVP amb IVA inclosos (vegeu Taula 10) s'ha obtingut l'estimació del impacte pressupostari per a un pacient (vegeu Taula 11). S'ha estimat una superfície corporal d'1,7

m<sup>2</sup> per al càlcul de la dosi i del preu de la capecitabina. Un cicle de tractament suposa 14 dies de tractament amb capecitabina.

**Taula 10. PVP (IVA inclòs) dels fàrmacs disponibles per al tractament del càncer de mama metastàtic en 2a línia.**

Codi Nacional	Principi actiu	Nom comercial	Presentació	PVP+ IVA
661144	Lapatinib	Tyverb®	250mg 140 comprimits	2167,89 €
686774	Capecitabina	Xeloda®	150mg, 60 comprimits	80,94 €
686782	Capecitabina	Xeloda®	500mg, 120 comprimits	410,75 €
669622	Letrozole	Femara®	2,5 mg, 30 comprimits	133,18 €

PVP: preu venda laboratori

**Taula 11.: Cost del tractament amb lapatinib amb capecitabina vs. capecitabina i lapatinib amb letrozole vs. letrozole.**

	Lapatinib + capecitabina	Capecitabina	Lapatinib + letrozole	Letrozole
<b>Preu unitari (PVP + IVA)</b>	Lapatinib: 15,48€	Capecitabina: 3,42€	Lapatinib: 15,48€ Letrozole: 3,29€	Letrozole: 3,29€
<b>Posologia</b>	Lapatinib 1.250mg/dia Capecitabina*: 3.400mg/dia (x 14 dies cada 21 dies)	Capecitabina*: 4000 m/dia (x 14 dies cada 21 dies)	Lapatinib:1.500mg/dia Letrozole: 2,5 mg/dia	Letrozole: 2,5 mg/dia
<b>Temps de tractament (fins a la progressió)</b>	8,8 cicles	6,2 cicles	8,3 mesos	3,1 mesos
<b>Cost del tractament per pacient</b>	Lapatinib:14.308,07€ Capecitabina:2.698,9€ Total: 17.006,98€	Capecitabina: 2.376,87€	Lapatinib: 23.134,48€ Letrozole: 819,04€ Total: 23.953,53€	Letrozole: 305,91€
<b>Cost incremental per tractament</b>	+14.630,10€	Referència	+23.647,62€	Referència

\*per 1,6 m<sup>2</sup> de superfície corporal uns 60 kg

### **Cost del tractament amb lapatinib a Catalunya**

S'estima que el nombre de pacients susceptibles de rebre tractament amb lapatinib en el conjunt del territori català segons les indicacions aprovades és de 50-60, la majoria d'elles (85%) en combinació amb capecitabina (comunicació personal).

Assumint que el tractament s'administra fins a la progressió de la malaltia i en base a les xifres descrites a la Taula 11, s'estima que el cost anual del tractament amb lapatinib a Catalunya oscil·laria entre els 786.008€ i els 937.914€. Els càlculs consideren només el cost d'adquisició del fàrmac (PVP més IVA).

## AVALUACIÓ COMPARADA

---

### Població

#### *Lapatinib combinat amb capecitabina*

L'EMA ha aprovat l'ús de lapatinib en combinació amb capecitabina en pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic amb sobreexpressió d'HER2 en progressió després de tractament previ, que hagi inclòs antraciclínes i taxans, i trastuzumab en malaltia metastàtica.

L'estudi en què es basa l'aprovació va incloure pacients adultes amb càncer de mama avançat o metastàtic amb sobreexpressió d'HER2 amb bon estat de salut. La majoria de les pacients (96%) presentaven malaltia metastàtica i només el 4% va rebre tractament per malaltia localment avançada.

No hi ha dades en pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica greu, i les dades amb pacients majors de 65 anys són limitades.

#### *Lapatinib combinat amb letrozole*

L'EMA ha aprovat l'ús del lapatinib en combinació amb inhibidors de l'aromatasa en pacients amb dones postmenopàusiques amb càncer de mama amb malaltia avançada o metastàtica amb RH+ en què la quimioteràpia no està indicada.

L'estudi en què es basa l'aprovació va incloure pacients adultes postmenopàusiques amb càncer de mama avançat o metastàtic RH+ amb bon estat de salut. Les dades principals provenen de la subpoblació de pacients HER2+ més RH+ amb tractament amb letrozole. No s'han estudiat altres inhibidors de l'aromatasa.

No hi ha dades en pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica greu. El 44% de les pacients en la població per ITT eren més grans de 65 anys.

### Comparador

#### *Lapatinib combinat amb capecitabina*

Capecitabina en monoteràpia va ser el comparador en l'estudi que va analitzar l'ús de lapatinib en segona línia de tractament.

En pacients HER2+ el tractament de primera línia inclou trastuzumab en combinació amb quimioteràpia (taxans o vinorelbina). En aquestes pacients no s'ha establert en quin moment ha d'interrompre's el tractament amb trastuzumab. En cas de manca de resposta, sovint es modifica la quimioteràpia.

En el moment del disseny de l'estudi la capecitabina era el tractament amb indicació aprovada pel tractament en monoteràpia del càncer de mama metastàtic HER+ i per tant es considera adequat el comparador utilitzat en el estudi. No obstant, a dia d'avui el comparador ha de ser la administració de la capecitabina amb combinació amb trastuzumab.

### **Lapatinib combinat amb letrozole**

Letrozole més placebo va ser el comparador en l'estudi que va analitzar l'ús de lapatinib en primera línia de tractament. No obstant això, les pacients postmenopàusiques HR+ més HER2+ amb bon estat de salut, amb afectació visceral o tumors de progressió ràpida, com la majoria de les pacients incloses en l'estudi principal, poden ser tractades amb quimioteràpia més trastuzumab en primera línia. Cal destacar, que en el moment del disseny de l'estudi la combinació del trastuzumab amb un inhibidor de l'aromatasa no estava indicat com a tractament del càncer de mama metastàtic HER2+ en dones postmenopàusiques i, per tant, es considera adequat el comparador utilitzat.

### **Eficàcia**

El lapatinib ha estat estudiat en el tractament de segona línia en pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic amb sobreexpressió d'HER2+ en progressió i en primera línia en pacients postmenopàusiques amb càncer de mama amb malaltia metastàtica amb RH+.

### **Lapatinib combinat amb capecitabina**

Les dades disponibles sobre l'eficàcia provenen d'un únic assaig clínic aleatoritzat fase III obert, de risc baix de biaix, amb grau d'evidència SIGN 1+ (per la variable principal).

En base a les dades disponibles de l'última anàlisi dels pacients inclosos fins abril del 2006, en una mostra de 399 pacients, el tractament de lapatinib en combinació amb capecitabina redueix el 51% el TFP. D'acord amb els revisors de l'EMA, consideren que la diferència de TFP entre els grups de tractament pot estar sobreestimada. Segons anàlisi de sensibilitat, una estimació raonable de l'HR el situaria per sota del 0,7 i entre 6 i 8 setmanes de diferència en la mediana del temps de progressió.

En el context del càncer, quan s'espera que la supervivència sigui curta i no hi ha evidència que recolzi l'ús de línies de tractament posteriors, els estudis confirmatoris haurien d'estar dissenyats per demostrar diferències en termes de supervivència. En l'estudi, la supervivència fou una variable secundària. S'han publicat dades de supervivència en diferents períodes de seguiment (l'última publicació va ser del setembre de 2010 amb dades fins a octubre 2008). Tot i que s'observa una tendència a la millora en les pacients tractades amb lapatinib, les diferències no són estadísticament significatives excepte en una anàlisi addicional que suggereix una disminució del risc de mort del 20% en pacients tractades amb lapatinib una vegada controlats possibles factors de confusió (nombre de metastasis, lloc de les metastasis i ECOG). Es tracta d'anàlisi addicionals d'una variable d'eficàcia secundària i, per tant, els resultats han de ser interpretats amb precaució. D'altra banda, els resultats de supervivència poden estar esbiaixats pel creuament de pacients del grup control al grup intervenció després de la progressió. Lapatinib en combinació amb capecitabina no ha demostrat millores en la qualitat de vida però no hi ha evidència tampoc que aquesta empitjori.

S'ha observat una menor incidència de metastasis cerebrals en les pacients tractades amb lapatinib, que caldria confirmar. Un estudi de fase II recent semblaria indicar una major resposta però les dades no són confirmatòries<sup>21</sup>.

### **Lapatinib combinat amb letrozole**

Les dades disponibles sobre l'eficàcia provenen d'un únic assaig clínic aleatoritzat fase III, doble cegament. Es considera que el risc de biaix amb relació a la variable principal d'estudi és alt amb un grau d'evidència SIGN 1-.

En les anàlisis principals en la subpoblació de pacients HRE2+ s'ha observat un increment estadísticament significatiu en SLP en el grup amb tractament amb lapatinib. La diferència de 22,4 setmanes (5,6 mesos) es considera clínicament rellevant. No obstant això, els resultats favorables de mesura SLP no estan exempts de biaix, ja que aquesta fou valorada pels investigadors locals.

No es van observar diferències en termes de supervivència global, que és considerada la variable clínicament rellevant. Tanmateix, les dades disponibles actualment no són completes. D'altra banda, no s'han observat tampoc millores en la qualitat de vida.

### **Seguretat**

Les dades de seguretat del lapatinib tant en combinació amb capecitabina com letrozole són similars. La majoria d'esdeveniments adversos són lleus. Els principals en tots dos estudis són: diarrea, erupcions, fatiga i nàusees.

L'afectació hepatobiliar, la disminució de FEVI, la pneumonitis, la diarrea, les erupcions i les interaccions fàrmac-fàrmac es consideren riscos importants del tractament amb lapatinib. Per aquest motiu l'EMA ha incorporat activitats addicionals a les de farmacovigilància en el pla de gestió de riscos. Aquestes inclouen:

- Informar els metges prescriptors de la importància de fer un control estricte de la funció hepàtica
- Informar els metges prescriptors de la importància de fer un control estricte de la funció cardíaca
- Instruccions sobre el maneig dels episodis de diarrea adreçades a metges prescriptors i pacients
- Instruccions sobre el maneig dels episodis d'erupció adreçades a metges prescriptors i pacients.

### **Eficiència**

Només s'han identificat dades del lapatinib quan es combina amb capecitabina. No hi ha dades d'eficiència de l'administració de lapatinib en primera línia en dones postmenopàusiques. Les dades disponibles se sustenten en assumpcions qüestionades pels diferents grups d'avaluació. Les dades no són consistents quan es comparen les diferents fonts.

## CONCLUSIONS

---

- El lapatinib ha estat aprovat per al tractament del càncer de mama avançat i metastàtic en segona línia en combinació amb capecitabina en pacients que han progressat després del tractament amb antraciclins i taxans i trastuzumab per malaltia metastàtica. Ha estat aprovat també en combinació amb letrozole per al tractament de primera línia en dones postmenopàusiques, HR+ i HER2+ en càncer avançat i metastàtic.
- L'aprovació del lapatinib en cadascuna de les indicacions es basa en assaigs clínics aleatoritzats de fase III amb risc baix/moderat de biaix.
- Els comparadors utilitzats en cadascun dels estudis eren els adequats en el moment del disseny d'estudi, no obstant això a dia d'avui no es consideren els més adequats.
- L'aprovació del lapatinib en cadascuna de les indicacions es basa en els resultats obtinguts en variables intermèdies.
- El lapatinib no ha demostrat millores en les anàlisis principals de supervivència global, encara que sí una tendència, ni en la qualitat de vida en cap de les indicacions aprovades.
- El lapatinib és ben tolerat amb la majoria d'esdeveniments adversos lleus. Tanmateix, l'afectació hepatobiliar, la disminució de FEVI, la pneumonitis, la diarrea, les erupcions i les interaccions fàrmac-fàrmac es consideren riscos importants del tractament amb lapatinib i per aquest motiu l'EMA ha incorporat activitats addicionals a les de farmacovigilància en el pla de gestió de riscos.
- Les dades disponibles del cost-efectivitat del lapatinib són controvertides. En general, sembla que el lapatinib és menys cost-efectiu que la capecitabina i la vinorelbina en monoteràpia però que seria més cost-efectiu que els règims que inclouen trastuzumab. Tanmateix, s'han qüestionat algunes de les assumpcions dels models econòmics.

## ANNEX 1. ESTADIS DEL CÀNCER DE MAMA SEGONS SISTEMA DE CLASSIFICACIÓ TNM

Estadi	Descripció
<b>0</b>	Carcinoma <i>in situ</i> , sense afectació dels ganglis limfàtics regionals, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>I</b>	Tumor inferior o igual a 2 cm, sense afectació dels ganglis limfàtics regionals, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IIA</b>	Tumor inferior o igual a 2 cm, afectació ganglionar axil·lar no adherits a plans profunds, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor entre 2 i 5 cm, sense afectació dels ganglis limfàtics regionals, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IIB</b>	Tumor entre 2 i 5 cm, afectació ganglionar axil·lar no adherits a plans profunds, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor de més de 5 cm, sense afectació de ganglis limfàtics regionals, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IIIA</b>	Sense evidència de tumor primari amb metàstasi als ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals fixos o agrupats o afectació clínica de la cadena mamària interna en absència d'afectació axil·lar, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor inferior o igual a 2 cm, afectació ganglionar axil·lar no adherit a plans profunds, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor entre 2 i 5 cm, metàstasi als ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals fixos o agrupats o afectació clínica de la cadena mamària interna en absència d'afectació axil·lar, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor de més de 5 cm, afectació ganglionar axil·lar no adherits a plans profunds, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor de més de 5 cm, amb metàstasi als ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals fixos o agrupats o afectació clínica de la cadena mamària interna en absència d'afectació axil·lar, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IIIB</b>	Tumor que infiltra directament la paret toràcica, la pell, ambdues o carcinoma inflamatori, sense afectació dels ganglis limfàtics regionals, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor que infiltra directament la paret toràcica, la pell, ambdues o carcinoma inflamatori, afectació ganglionar axil·lar no adherits a plans profunds, sense evidència de metàstasi a distància. Tumor que infiltra directament la paret toràcica, la pell, ambdues o carcinoma inflamatori, amb metàstasi als ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals fixos o agrupats o afectació clínica de la cadena mamària interna en absència d'afectació axil·lar, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IIIC</b>	Tumor de qualsevol grandària, afectació infraclavicular, o de l'artèria mamària interna amb afectació simultània axil·lar, o afectació supraclavicular independent de l'afectació de l'artèria mamària interna, sense evidència de metàstasi a distància.
<b>IV</b>	Tumor de qualsevol grandària, qualsevol afectació ganglionar, amb metàstasi a distància.

### Ficha técnica lapatinib (Tyverb®)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos recubiertos con película

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene lapatinib ditosilato monohidrato, equivalente a 250 mg de lapatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película con forma ovalada, biconvexos, amarillos, con "GS XJG" grabado en una cara.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tyverb está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2);

- en combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica (ver sección 5.1).
- en combinación con un inhibidor de aromatasas en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasas (ver sección 5.1).

##### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tyverb sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Los tumores que sobreexpresan HER2 (ErbB2) se definen por IHC3+ ó IHC2+ con amplificación de genes o por amplificación génica solamente. El estado de HER2 debe determinarse utilizando métodos precisos y validados.

No se debe dividir la dosis diaria de Tyverb. Se debe tomar Tyverb al menos una hora antes o una hora después de las comidas. Para minimizar la variabilidad individual de los pacientes, se debe estandarizar la administración de Tyverb en relación a la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomar Tyverb siempre una hora antes de la comida (ver sección 4.5 y 5.2 para información adicional sobre la absorción).

Las dosis olvidadas no se deben reemplazar y la dosificación debe reanudarse con la siguiente dosis diaria programada (ver sección 4.9).

Consulte en la ficha técnica completa de la administración concomitante con otros medicamentos, para ver los detalles relevantes de su posología, incluyendo cualquier reducción de la dosis, sus contraindicaciones y la información de seguridad.

##### *Posología de la combinación Tyverb / capecitabina*

La dosis recomendada de Tyverb es de 1.250 mg (es decir, cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada.

La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/ m<sup>2</sup>/día, tomada en 2 dosis separadas cada 12 horas, en los días 1-14, en ciclos de 21 días (ver sección 5.1). Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Se debe consultar la ficha técnica completa de capecitabina.

##### *Posología de la combinación Tyverb / inhibidor de aromatasas*

La dosis recomendada de Tyverb es 1.500 mg (e.j. seis comprimidos) una vez al día de manera continuada. Se debe consultar la ficha técnica completa de los inhibidores de aromatasas para ver los detalles de dosificación de la administración concomitante.

##### Retraso de dosis y reducción de dosis

##### *Acontecimientos cardíacos*

Se debe interrumpir el tratamiento con Tyverb en pacientes con síntomas asociados a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 3 o superior, de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos (ver sección 4.4). Se puede reiniciar el tratamiento con Tyverb a dosis reducida (1.000 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.250

mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasas) después de un mínimo de 2 semanas si la FEVI vuelve a valores normales y la paciente está asintomática.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis*

Debe interrumpirse el tratamiento con Tyverb en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE (ver sección 4.4).

#### *Otras toxicidades*

Cuando una paciente desarrolle toxicidad de grado 2 o superior según los criterios de NCI CTCAE, se puede considerar la suspensión o la interrupción del tratamiento con Tyverb. Cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menor, se puede reiniciar el tratamiento con dosis de 1.250 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.500 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasas. Si la toxicidad reaparece, se debe reiniciar el tratamiento con Tyverb a una dosis más baja (1.000 mg/día cuando se administra con capecitabina o 1.250 mg/día cuando se administra con un inhibidor de aromatasas).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se aconseja tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se tiene experiencia del uso de Tyverb en esta población (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

El tratamiento con Tyverb se debe interrumpir cuando se observen cambios graves en la función hepática y no se debe reiniciar (ver sección 4.4).

Debe tenerse precaución con la administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes para proporcionar recomendaciones sobre un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Tyverb en población pediátrica debido a que los datos de eficacia y seguridad son insuficientes.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos de uso de Tyverb y capecitabina en pacientes  $\geq$  de 65 años son limitados.

En los ensayos clínicos en Fase III de Tyverb en combinación con letrozol, el 44% del total de pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (población por intención de tratar N=642) eran  $\geq$  65 años. No se observaron diferencias en la eficacia y la seguridad entre estos pacientes y los pacientes  $<$  65 años tratados con Tyverb y letrozol.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (ver sección 4.8). Lapatinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática. Se debe tener precaución si se administra Tyverb a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (incluyendo la administración concomitante con agentes potencialmente cardioprotóxicos). Antes de iniciar el tratamiento con Tyverb se debe analizar la función cardiaca, incluyendo la prueba de FEVI, en todas las pacientes para asegurar que éstas presentan unos valores iniciales de FEVI dentro de los límites normales establecidos. Se debe continuar evaluándose la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables (ver sección 4.2). En algunos casos, un descenso de FEVI puede ser grave y conducir a una insuficiencia cardiaca. Se han notificado casos mortales, aunque la causa de las muertes es incierta.

No se ha realizado ningún estudio específico para evaluar la capacidad de lapatinib para prolongar el intervalo QT. En un estudio no controlado, abierto, de escalada de dosis de lapatinib en pacientes con cáncer avanzado, se observó un pequeño aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración, por lo que no se puede descartar un efecto sobre el intervalo QT. Se debe tener precaución si se administra Tyverb a pacientes con enfermedades que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc (incluyendo hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de prolongación del intervalo QT congénito, o administración conjunta con otros medicamentos que provoquen la prolongación del intervalo QT). Se debe corregir la hipopotasemia o hipomagnesemia antes del tratamiento. Se recomienda la realización de electrocardiogramas con medidas del intervalo QT antes de la administración de Tyverb y a lo largo de todo el tratamiento.

Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (ver sección 4.8). Se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar (disnea, tos, fiebre) y suspender el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten síntomas NCI CTCAE de grado 3 o mayores. La toxicidad pulmonar puede ser grave y conducir a una insuficiencia respiratoria. Se han notificado casos mortales, aunque las causas de muerte son inciertas.

Durante la utilización de Tyverb se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible hepatotoxicidad. Se debe monitorizar la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma mensual o según criterio clínico. El tratamiento con Tyverb se debe interrumpir si

se observan cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento con el medicamento.

Se debe tener precaución si se prescribe Tyverb a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se recomienda tener precaución si se prescribe Tyverb a pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Durante el tratamiento con Tyverb se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave (ver sección 4.8). Al principio del tratamiento, se debe evaluar la pauta intestinal y otros síntomas (e.j. fiebre, retortijones, náusea, vómitos, mareos y sed), que permitan la identificación de cambios durante el tratamiento y ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo de diarrea. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier cambio en su pauta intestinal. Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos y la interrupción del tratamiento con Tyverb (ver sección 4.2 – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades).

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib (ver sección 4.5).

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib (ver sección 4.5).

Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con Tyverb (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de Tyverb con medicamentos de estrecho margen terapéutico, administrados por vía oral, que sean sustrato de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de Tyverb con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustrato de CYP2C8 (ver sección 4.5).

Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib (ver sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de otros medicamentos sobre lapatinib

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A (ver sección 5.2).

En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la semivida aumentó 1,7 veces. Se debe evitar la administración concomitante de Tyverb con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración concomitante de Tyverb con inhibidores moderados de CYP3A4 se debe realizar con precaución y se debe hacer un cuidadoso seguimiento de las reacciones adversas clínicas.

En voluntarios sanos que recibieron carbamazepina, un inductor de CYP3A4, a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica a lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%. Se debe evitar la administración conjunta de Tyverb con inductores conocidos de CYP3A4 (por ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan)).

Lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte Pgp y BCRP. Los inhibidores (ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina) y los inductores (rifampicina, hierba de San Juan) de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib (ver sección 5.2).

La solubilidad de lapatinib es pH dependiente. Se debe evitar el tratamiento junto con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib.

##### Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 *in vitro*. La administración concomitante de Tyverb con midazolam administrado por vía oral provocó un aumento de aproximadamente un 45% en el AUC de midazolam. No hubo aumento clínicamente significativo en el AUC cuando midazolam se administró por vía intravenosa. Se debe evitar la administración concomitante de Tyverb con medicamentos administrados por vía oral, de estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP2C8 *in vitro*. Se debe evitar la administración concomitante de Tyverb y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2C8 (por ej. repaglinida) (ver secciones 4.4 y 5.2).

La administración concomitante de Tyverb con irinotecan (cuando se administra como parte del régimen FOLFIRI) provocó un aumento del 40% en el AUC de SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción, pero se asume que es debido a que lapatinib inhibe una o más proteínas transportadoras. Se deben controlar cuidadosamente las reacciones adversas cuando Tyverb se administre concomitantemente con irinotecan y se debe considerar una reducción de la dosis de irinotecan.

Si se administra Tyverb en combinación con paclitaxel (175 mg/ m<sup>2</sup> cada tres semanas), puede coincidir la neutropenia grave con la diarrea. Se debe garantizar un seguimiento y tratamiento temprano de la diarrea.

Lapatinib inhibe el transporte de proteínas Pgp, BCRP y OATP1B1 *in vitro*. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No se puede excluir que lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de Pgp (por ej. digoxina), BCRP (por ej. topotecán) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina) (ver sección 5.2).

La administración conjunta de Tyverb con capecitabina, letrozol o trastuzumab no alteró significativamente la

farmacocinética de estos agentes (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib.

#### Interacciones con comida y bebida

La biodisponibilidad de lapatinib puede aumentar hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida (ver secciones 4.2 y 5.2).

El zumo de pomelo puede inhibir el CYP3A4 en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por tanto debe evitarse durante el tratamiento con Tyverb.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No hay datos adecuados del uso de Tyverb en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe utilizar Tyverb durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con Tyverb.

No se ha establecido la seguridad del uso de Tyverb durante la lactancia. Se desconoce si lapatinib se excreta en la leche materna. En ratas, se observó un retraso del crecimiento de las crías que fueron expuestas a lapatinib vía leche materna. Se debe interrumpir la lactancia en mujeres en tratamiento con Tyverb.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de lapatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente y el perfil de reacciones adversas de lapatinib cuando se esté considerando la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Se ha evaluado la seguridad de lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para varios tipos de cáncer en más de 11.000 pacientes, incluyendo 198 pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina y 654 pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib fueron acontecimientos gastrointestinales (como diarrea, náuseas y vómitos) y erupción. La eritrodisestesia palmar-plantar (EPP) también fue frecuente (>25%) cuando se administró lapatinib en combinación con capecitabina. La incidencia de EPP fue similar en el brazo de tratamiento con lapatinib más capecitabina y en el brazo de capecitabina sola. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que causó la interrupción del tratamiento cuando se administró lapatinib en combinación con capecitabina, o con letrozol.

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas como causas asociadas con lapatinib solo o lapatinib en combinación con capecitabina o letrozol.

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (ver sección 4.3)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes	Insomnio*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea†
Frecuente	Cefalea*
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	Fracción de eyección del ventriculo izquierdo disminuida (ver sección 4.2 – reducción de dosis – acontecimientos cardiacos y la sección 4.4).
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Sofocost†
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Epistaxis†, tos†, disnea†.

Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, que puede conducir a deshidratación (ver sección 4.2 – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades y la sección 4.4), náusea, vómitos, dispepsia*, estomatitis*, estreñimiento*, dolor abdominal*.
Frecuentes	Estreñimiento†
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad (ver sección 4.4).
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme) (ver sección 4.2 – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades), piel seca*†, eritrodisestesia palmar-plantar*, alopecia†, prurito†.
Frecuentes	Trastornos en las uñas, incluyendo paroniquia.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor en las extremidades*†, dolor de espalda*†, artralgia†.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, inflamación de la mucosa*, astenia†.

\*Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con capecitabina.

† Estos efectos adversos fueron observados cuando lapatinib se administró en combinación con letrozol.

#### *Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y prolongación del intervalo QT*

Se han notificado episodios de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron lapatinib y fueron asintomáticos en más del 90 % de los casos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos; en el 60% de éstos tras la interrupción del tratamiento con lapatinib, y en el 40% de los casos se continuó con lapatinib. Se observaron disminuciones de la FEVI sintomáticas en aproximadamente un 0,2% de los pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia o en combinación con otros agentes anticancerígenos. Los síntomas observados incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones. El 58% de los sujetos sintomáticos se recuperó. Se notificaron disminuciones de la FEVI en un 2,5% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina, en comparación con el 1,0% de los pacientes que recibieron capecitabina sola. Se notificaron disminuciones de la FEVI en el 3,1% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol comparado con el 1,3% de los pacientes que recibieron letrozol más placebo.

En el estudio en fase I no controlado se observó un pequeño aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se puede descartar la capacidad de lapatinib para prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.4).

#### *Diarrea*

La diarrea apareció en aproximadamente el 65% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina y en el 64% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol. La mayoría de los casos de diarrea fueron grado 1 ó 2 y no requirieron interrupción del tratamiento. La diarrea responde bien al tratamiento proactivo (ver sección 4.4).

#### *Erupción*

La erupción ocurrió en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina y en el 45% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con letrozol. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con lapatinib. Se debe aconsejar a los médicos prescriptores para que realicen exámenes cutáneos antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten reacciones cutáneas que eviten la exposición a la luz solar y que utilicen filtros solares de amplio espectro de protección solar (FPS) > 30. Si se produce una reacción cutánea, se debe realizar un examen corporal completo en cada visita médica hasta un mes después de haberse resuelto. Los pacientes con reacciones cutáneas extensivas o persistentes deben acudir a un dermatólogo.

#### **4.9 Sobredosis**

No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o HER2 (ErbB2). La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en ensayos clínicos es de 1.800 mg una vez al día.

En pacientes tratados con Tyverb se han notificado casos de sobredosis asintomáticos y sintomáticos. En pacientes que tomaron hasta 5.000 mg de lapatinib, los síntomas observados incluyen reacciones ya conocidas y asociadas con Tyverb (ver sección 4.8) y en algunos casos dolor del cuero cabelludo y/o inflamación de la mucosa. En un caso aislado de un paciente que tomó 9.000 mg de lapatinib, también se observó taquicardia sinusal (con ECG normal).

Lapatinib no se excreta renalmente de forma significativa y se une altamente a proteínas plasmáticas, por tanto no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de lapatinib.

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la protein kinasa, código ATC: L01XE07.

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento y esta Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tyverb en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### *Mecanismo de acción*

Lapatinib, una 4-anilinoquinazolina, es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) (valores estimados de Kiapp de 3nM y 13nM, respectivamente) con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores (semivida mayor que o igual a 300 minutos). Lapatinib inhibe el crecimiento celular tumoral mediado por ErbB *in vitro* y en varios modelos animales.

Los efectos inhibidores de lapatinib se evaluaron en líneas celulares condicionadas por trastuzumab. Lapatinib mantuvo una actividad significativa contra líneas celulares de cáncer de mama seleccionadas de crecimiento a largo plazo en medios *in vitro* conteniendo trastuzumab.

#### *Ensayos clínicos*

##### *Tratamiento combinado de Tyverb con capecitabina*

Se evaluó la eficacia y seguridad de Tyverb en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama con buen estado general en un ensayo fase III, randomizado. Las pacientes candidatas para el reclutamiento tenían sobreexpresión del receptor HER2 y cáncer de mama localmente avanzado o metastático, que había progresado tras un tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con Tyverb se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando ecocardiograma o MUGA) para asegurar que los valores basales de la FEVI se encontraban dentro de los límites normales establecidos. En el ensayo clínico se hizo un seguimiento de la FEVI a intervalos de aproximadamente ocho semanas, durante el tratamiento con Tyverb, para asegurar que ésta no cayera por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos. La mayoría de las disminuciones de la FEVI (mayor del 60 %) se observaron durante las primeras nueve semanas de tratamiento, sin embargo los datos eran limitados para una exposición a largo plazo.

Las pacientes se aleatorizaron para recibir 1.250 mg de Tyverb una vez al día (de forma continua) más capecitabina (2.000 mg/ m<sup>2</sup>/día en los días 1-14, cada 21 días), o para recibir capecitabina sola (2.500 mg/ m<sup>2</sup>/día en los días 1-14, cada 21 días). La variable primaria fue tiempo hasta la progresión (TTP). Las evaluaciones se llevaron a cabo por los investigadores del estudio y por un comité de revisión independiente, ciego al tratamiento. El estudio se paró en base a los resultados de un análisis intermedio preespecificado que mostró una mejora en TTP para pacientes que recibieron Tyverb más capecitabina. Se incluyeron 75 pacientes más en el ensayo en el tiempo que transcurrió entre el análisis intermedio y el final del reclutamiento. En la Tabla 1 se muestra el análisis del investigador sobre los datos al finalizar el reclutamiento.

**Tabla 1. Datos del tiempo hasta la progresión del estudio EGF100151 (Tyverb / capecitabina)**

Evaluación por el investigador		
Tyverb (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/ m <sup>2</sup> /día)	Capecitabina (2.500 mg/ m <sup>2</sup> /día)	
(N = 198)	(N = 201)	
Número de acontecimientos de TTP	121	126
Mediana de TTP, semanas	23,9	18,3
Hazard Ratio	0,72	
(95% IC)	(0,56; 0,92)	
Valor de p	0,008	

El lapatinib en combinación con capecitabina aumentó significativamente el tiempo hasta la progresión (Hazard Ratio 0,57 (95 % IC 0,43; 0,77) p=0,0001), en comparación con capecitabina sola.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de un análisis de los datos de supervivencia actualizados a fecha 28 de septiembre de 2007.

Tabla 2 Datos de supervivencia global del estudio EGF100151 (Tyverb / capecitabina) Tyverb (1.250 mg/día) + capecitabina (2.000 mg/ m <sup>2</sup> /día)		Capecitabina (2.500 mg/ m <sup>2</sup> /día)	
(N = 207)		(N = 201)	
Número de pacientes que murieron	148	154	
Mediana de supervivencia global, semanas	74,0	65,9	
Hazard Ratio	0,9		
(95% IC)	(0,71; 1,12)		
Valor de p	0,3		

En el brazo de la combinación hubo 4 (2%) de progresiones en sistema nervioso central, en comparación con 13 (6%) de progresiones en el brazo de capecitabina sola.

#### Tratamiento combinado con Tyverb y letrozol

Tyverb ha sido estudiado en combinación con letrozol para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo (receptor de estrógeno [RE] positivo y / o receptor de progesterona [PgR] positivo).

El estudio Fase III (EGF30008) fue aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. El estudio incluyó a pacientes que no habían recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. El periodo de reclutamiento del estudio (diciembre 2003 – diciembre 2006) es anterior a la aprobación de trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa. No se ha realizado un estudio comparativo entre trastuzumab y lapatinib en esta población de pacientes.

En una población con sobreexpresión del receptor HER2, sólo 2 de los pacientes incluidos habían recibido anteriormente trastuzumab, 2 pacientes habían recibido tratamiento con un inhibidor de aromatasa, y aproximadamente la mitad habían recibido tamoxifeno.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de letrozol una vez al día más Tyverb 1.500 mg una vez al día, o letrozol con placebo. La aleatorización fue estratificada según la localización de la enfermedad y por el tiempo desde la interrupción del tratamiento antiestrogénico adyuvante anterior.

El estado del receptor HER2 fue determinado retrospectivamente por un laboratorio central de análisis. De todos los pacientes aleatorizados al tratamiento, 219 pacientes tenían tumores que sobreexpresaban el receptor HER2, y esta fue la población primaria pre-específica para el análisis de la eficacia. Hubo 952 pacientes con tumores HER2 negativos, y un total de 115 pacientes en los que el estado de sus tumores HER2 no se confirmaron (bien porque no hubo muestras del tumor, o porque no se obtuvo el resultado del test analítico, u otras razones).

El análisis del investigador de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en las pacientes con CMM con sobreexpresión HER2 que recibieron letrozol más Tyverb en comparación con las que recibieron letrozol más placebo. En la población con HER2 negativo, no hubo beneficio en SLP cuando se administró letrozol más Tyverb en comparación con letrozol más placebo (ver Tabla 3)

Tabla 3 Datos de supervivencia libre de progresión (SLP) del estudio EGF30008 (Tyverb / letrozol) Población con sobreexpresión HER2			Población con HER2-Negativo	
N = 111	N = 108	N = 478		N = 474
Tyverb 1500 mg / día + Letrozol 2.5 mg / día	Letrozol 2.5 mg / día + placebo	Tyverb 1500 mg / día + Letrozol 2.5 mg / día	Letrozol 2.5 mg / día + placebo	
Mediana de SLP en semanas (95% IC)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazard Ratio	0,71 (0,53; 0,96)			0,90 (0,77; 1,05)
Valor de P	0,019			0,188
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,9)			0,9 (0,7; 1,3)
Valor de P	0,021			0,26
Tasa de beneficio clínico (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Odds Ratio	0,4 (0,2; 0,8)			1,0 (0,7; 1,2)
Valor de P	0,003			0,199

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta tras la administración oral de lapatinib, pero ésta es incompleta y variable (aproximadamente un 70% de coeficiente de variación en el AUC). Las concentraciones séricas aparecen con un retraso de la mediana del tiempo de 0,25 horas (intervalo de 0 a 1,5 horas). El pico de las concentraciones plasmáticas (Cmax) de lapatinib se alcanza aproximadamente 4 horas después de la

administración. La dosis diaria de 1.250 mg produce una mediana geométrica (coeficiente de variación) en el estado estacionario de unos valores de C<sub>max</sub> de 2,43 (76%) µg/ml y valores de AUC de 36,2 (79%) µg\*hr/ml.

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de AUC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (C<sub>max</sub> aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5% de grasa (500 calorías)) o con una comida rica en grasa (50% de grasa (1.000 calorías)), respectivamente.

Lapatinib se une altamente (más de un 99%) a albúmina y a alfa-1 glicoproteína ácida. Los estudios *in vitro* indican que lapatinib es un sustrato para los transportadores BCRP (ABCG1) y p-glicoproteína (ABCB1). Lapatinib también ha mostrado *in vitro* que inhibe la salida de transportadores, y también la recaptación hepática del transportador OATP 1B1, a unas concentraciones clínicamente relevantes (los valores de Cl<sub>50</sub> fueron iguales a 2,3 µg/ml). No se conoce el significado clínico de estos efectos en la farmacocinética de otros medicamentos o la actividad farmacológica de otros agentes anticancerígenos.

Lapatinib se metaboliza extensamente, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, con una contribución menor de CYP2C19 y CYP2C8, a una variedad de metabolitos oxidados, ninguno de los cuales representa más de un 14% de la dosis recuperada en las heces o el 10% de las concentraciones de lapatinib en plasma.

Lapatinib inhibe CYP3A (K<sub>i</sub> 0,6 a 2,3 µg/ml) y CYP2C8 (0,3 µg/ml) *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Lapatinib no inhibió significativamente las siguientes enzimas en microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 o enzimas UGT (los valores de Cl<sub>50</sub> *in vitro* fueron mayores o iguales a 6,9 µg/ml).

La semivida de lapatinib medida tras una dosis única, aumenta a medida que se aumenta la dosis. Sin embargo, con la dosis diaria de lapatinib se alcanza el estado estacionario en 6 ó 7 días, lo que indica una semivida efectiva de 24 horas. Lapatinib se elimina predominantemente mediante metabolismo por CYP3A4/5. La excreción biliar también puede contribuir a la eliminación. La principal ruta de excreción de lapatinib y sus metabolitos es en las heces. La recuperación de lapatinib inalterado en las heces representa una mediana del 27% (intervalo de 3 a 67%) de una dosis oral. Menos del 2% de la dosis oral administrada (como lapatinib y sus metabolitos) se excretó en la orina.

La farmacocinética de lapatinib no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Los datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

La farmacocinética de lapatinib se examinó en individuos con insuficiencia hepática moderada (n = 8) o grave (n = 4) (escala de Child-Pugh de 7-9, o mayor de 9, respectivamente) y en 8 individuos control sanos. La exposición sistémica (AUC) a lapatinib después de una dosis única oral de 100 mg, aumentó aproximadamente un 56% y 85% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente. La administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 4.4).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se estudió lapatinib en ratas y conejas en periodo de gestación a dosis de 30, 60 y 120 mg/kg/día. No hubo efectos teratogénicos, sin embargo, a dosis ≥60 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica esperada en humanos) en ratas ocurrieron anomalías menores (arteria umbilical del lado izquierdo, costilla cervical y osificación precoz). En conejos, lapatinib se asoció con toxicidad maternal a dosis de 60 y 120 mg/kg/día (8% y 23% de la exposición clínica esperada en humanos) y abortos a dosis de 120 mg/kg/día. A dosis ≥60 mg/kg/día hubo disminución del peso corporal fetal y variaciones esqueléticas menores. En el estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, entre el nacimiento y el día 21 se observó una disminución de la supervivencia de las crías a dosis de 60 mg/kg/día o mayores (5 veces la exposición clínica esperada en humanos). En este ensayo, la dosis mayor sin efecto fue 20 mg/kg/día.

En estudios de carcinogenicidad oral con lapatinib se observaron lesiones graves de piel a las dosis más altas estudiadas, que produjeron unas exposiciones, en base al AUC, de hasta 2 veces en ratones y ratas macho, y de hasta 15 veces en ratas hembra, en comparación con la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al día. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones. En ratas, la incidencia de hemangioma benigno de los ganglios linfáticos mesentéricos en algunos grupos fue mayor que en los controles simultáneos. También hubo un aumento de infartos renales y necrosis papilar en ratas hembra sometidas a exposiciones de 7 y 10 veces la exposición en humanos que reciben dosis de 1.250 mg de lapatinib una vez al día. La relevancia de estos hallazgos en humanos es incierta.

No hubo efectos en la función gonadal, el apareamiento o la fertilidad de ratas hembras y machos, a dosis de hasta 120 mg/kg/día (hembras) y hasta 180 mg/kg/día (machos) (8 y 3 veces la exposición clínica esperada en humanos, respectivamente). Se desconoce el efecto en la fertilidad de humanos.

Lapatinib no fue clastogénico o mutagénico en una batería de ensayos que incluyó ensayo de aberración cromosómica en hamsters chinos, test de Ames, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica de médula ósea en ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Povidona (K30)

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)

Estearato de magnesio

#### Recubierta del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

#### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

*Posología de la combinación de Tyverb / capecitabina*

Cada envase de Tyverb contiene 70 comprimidos recubiertos con película en blísters (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) de 10 comprimidos. Cada lámina tiene una perforación en el medio para permitir que los blíster se separen en dosis diarias de 5 comprimidos.

Los envases múltiples tienen 140 comprimidos, que contienen 2 cajas de 70 comprimidos cada una, dentro de una caja más grande.

*Posología de la combinación de Tyverb / inhibidor de aromatasas*

Cada envase de Tyverb contiene 84 comprimidos recubiertos con película en blísters (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) de 12 comprimidos. Cada lámina presenta una perforación en el medio para permitir que los blísters se separen en dosis diarias de 6 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido.

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/440/001-003

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/06/2008

Fecha de la última renovación: 12/06/2009

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## ANNEX 3. MÈTODES

---

### Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

### Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a octubre del 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en espanyol, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 39).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'ha utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques amb relació als descriptors d'interès.

### Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- Disseny d'estudi: assaigs clínics aleatoritzats de fase III, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- Tipus de participants: pacients adultes amb càncer de mama avançat o metastàtic
- Tipus d'intervenció: administració de lapatinib en combinació amb capecitabina o inhibidors de l'aromatasa en comparació amb qualsevol alternativa de tractament incloent-hi placebo

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Estudis de suport
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

### Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

### Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1).

**Taula A1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 <sup>++</sup>	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 <sup>+</sup>	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 <sup>-</sup>	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 <sup>++</sup>	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 <sup>+</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 <sup>-</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

## Estratègies de cerca a les principals bases de dades

### PubMed

#10 Search #3 AND #8 Limits: Publication Date from 2009/11/01 10:00:20 14

#9 Search #3 AND #8 09:59:31 42

#8 Search #4 OR #7 09:59:01 571870

#7 Search random\*[Title] OR controlled[Title] OR trial\*[Title] OR placebo\*[Title] OR outcome\*[Title] OR efficacy[Title] OR effectiv\*[Title] OR safety[Title] OR security[Title] OR blind[Title] OR "systematic review"[Title] OR metaanaly\*[Title] OR meta-analy\*[Title] 09:58:06 541526

#4 Search Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews 09:55:48 49143

#3 Search #1 AND #2 09:52:28 330

#2 Search (breast\*[ti] OR breast neoplasms[MESH]) 09:51:39 207977

#1 Search (lapatinib or tyverb or tykerb) 09:51:19 572

### Cochrane Library

#1 (lapatinib OR tyverb OR tykerb) 31 edit delete

#2 (breast):ti,ab,kw 15892 edit delete

#3 (#1 AND #2) 23 edit delete

Clinical Trials [8] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [1]

També s'ha consultat La Biblioteca Cochrane Plus i no s'han obtingut resultats.

### CRD Databases

lapatinib OR tyverb OR tykerb

### SCOPUS

((TITLE(breast) OR KEY(breast))) AND (((TITLE(lapatinib OR tyverb OR tykerb) OR KEY(lapatinib OR tyverb OR tykerb))) AND ((TITLE(breast) OR KEY(breast)))) AND (TITLE(random\* OR controlled OR trial\* OR placebo\* OR outcome\* OR efficacy OR effectiv\* OR safety OR security OR blind OR "systematic review" OR metaanaly\* OR meta-analy\*)) AND PUBYEAR AFT 2008

### TRIP Database

lapatinib OR tykerb OR tyverb

### google

lapatinib OR tykerb OR tyverb "health technology assessment" filetype:pdf

## ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA

### [NCT00078572] – Lapatinib en combinació amb capecitabina en pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic i sobreexpressió d'ErbB2

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43. [PMID: 17192538]  
 Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JI, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533-43. [PMID: 18188694]  
 Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(5):711-5.

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><b>Autor i any</b> Geyer 2006, Cameron 2008, Sherrill 2008</p> <p><b>País</b> EUA, 7 països europeus, Austràlia, Israel, Canadà, Sud-Àfrica, Rússia</p> <p><b>Objectiu</b> Eficàcia del lapatinib més capecitabina en el tractament del càncer de mama avançat HER2+ que progressa i que ha sigut tractat amb antraciclina, taxans i trastuzumab</p> <p><b>Finançament</b> GlaxoSmithKline</p> <p><b>Disseny</b> Assaig clínic aleatoritzat, grups paral·lels, multicèntric, fase III. Estratificació de l'aleatorització segons el estadiatge de la malaltia i la presència o no d'afectació visceral.</p> <p><b>Qualitat global</b> 1+</p>	<p><b>Intervenció</b> <b>Grup intervenció</b> Lapatinib 1.250 mg/dia via oral més capecitabina 2.000 mg per m<sup>2</sup> de superfície corporal dividida en dos dosis/d del dia 1 al 14 de cada cicle (cada cicle durava 21 dies)</p> <p><b>Grup control</b> Capecitabina 2.500 mg per m<sup>2</sup> de superfície corporal dividida en dos dosis/d del dia 1 al 14 de cada cicle (cada cicle durava 21 dies) Les pacients van ser avaluades cada 6 setmanes les primeres 24, després cada 12 setmanes mentre estaven prenent el tractament. Les pacients que es van retirar de l'assaig i que no van progressar també van ser seguides cada 12 setmanes fins que iniciaven un tractament, progressió de la malaltia o mort</p> <p>Duració dels tractaments: fins a la progressió tumoral o efectes tòxics inacceptables</p> <p><b>Comparació</b> Comparació lapatinib més capecitabina en front de capecitabina</p> <p><b>Duració del seguiment</b> Temps mitjà de seguiment: 2 anys</p>	<p><b>Criteris d'inclusió</b> Dones amb càncer de mama avançat (T4 i estadiatge IIIB o IIIC) o metastasi que ha progressat després de tractaments amb antraciclina, taxans i trastuzumab, HER-2 positives. Malaltia mesurable Fracció d'ejecció cardíaca normal. Una expectativa de vida de 12 o més setmanes Funció renal, hepàtica i hematològica normal</p> <p><b>Criteris d'exclusió</b> Pacients tractades prèviament amb capecitabina Antecedents de malaltia cardíaca o alteracions de l'absorció gastrointestinal</p> <p><b>Nombre de pacients aleatoritzats</b> 399</p> <p><b>Nombre de pacients inclusió</b> Anàlisi per intenció de tractar Lapatinib –capecitabina 198 pacients Capecitabina 201 pacients</p> <p><b>Edat</b> Lapatinib – Capecitabina 54 anys (rang 26-80) Capecitabina 51 anys (rang 28-83)</p>	<p><b>Principal</b> – Temps fins a la progressió o mort per càncer de mama</p> <p><b>Secundaris</b> – Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort ) – Supervivència global – Resposta global – Beneficis clínics: resposta completa, resposta parcial, malaltia estable ≥6 mesos – Seguretat (avaluació de la funció cardíaca i altres). Es va avaluar segons els criteris del National Cancer Institute (NCI) que gradua la gravetat d'1 (efecte advers lleu) a 5 (efecte advers mortal) – Estudi de biomarcadors: HER2, EGFR, ECD de HER2</p> <p>Qualitat del temps ajustat sense símptomes de la malaltia o toxicitat del tractament (Q-TWiST).</p>	<p><b>Autors</b> El tractament combinat de lapatinib i capecitabina és superior a la capecitabina sola en dones amb càncer de mama avançat HER2 positius que progressa i que ha sigut prèviament tractat amb antraciclina, taxans i trastuzumab. L'estudi de biomarcadors no va identificar cap subgrup de pacients que es pogués beneficiar del tractament combinat de lapatinib i capecitabina. La qualitat del temps ajustat sense símptomes de la malaltia o toxicitat del tractament (Q-TWiST) va ser significativament millor a la combinació de lapatinib i capecitabina.</p> <p><b>Revisors</b> Estudi finançat i desenvolupat per Glaxo SmithKline. Anàlisi de les dades fet per una institució independent.</p>
			<p><b>RISC DE BIAIX</b></p> <p><b>Mètode d'aleatorització</b> Adequada: generada en blocs permutats de 6 participants</p> <p><b>Encobriment de la seqüència d'aleatorització</b> No especificat</p> <p><b>Cegament</b> Els pacients i els metges coneixien el tractament assignat, però l'avaluació de la resposta al tractament va ser cegada, especialment de la variable principal (temps fins a la progressió o mort per càncer de mama) i dels marcadors biològics.</p> <p><b>Seguiment</b> En 35 de les 399 pacients es va perdre el seguiment</p>	

HR: hazard ràtio; IC: interval de confiança; HER2: receptor tipus 2 del factor de creixement humà epidèrmic

**[Johnston 2009 – Schwartzberg 2010] - Lapatinib en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa amb pacients amb càncer de mama metastàtic amb receptors hormonals positius i sobreexpressió d' ErbB2 (HER2)**

Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(33):5538-46. [PMID 19786658]

Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Oncologist. 2010;15(2):122-9. [PMID: 20156908].

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><b>Autor i any</b> Johnston 2009</p> <p><b>País</b> Regne Unit; Estats Units; França; Rússia; Perú; Irlanda</p> <p><b>Objectiu</b> Eficàcia del lapatinib i letrozole per al tractament de primera línia del càncer de mama amb metastàsis i receptors hormonals positius</p> <p><b>Finançament</b> GlaxoSmithKline; National Health Service funding to the Royal Marsden National Institute for Health Research Biomedical Research Centre</p> <p><b>Disseny</b> Assaig clínic aleatoritzat, amb doble cegament, grups paral·lels, multicèntric, fase III. Estratificació per localització de la metastàsi i tractament antiestrogènic adjuvant previ.</p> <p><b>Qualitat global</b> 1-</p>	<p><b>Intervenció</b> <b>Grup intervenció</b> Letrozole: 2,5 mg/dia via oral Lapatinib: 1500 mg/dia via oral</p> <p><b>Grup control</b> Letrozole 2,5 mg/dia via oral Placebo</p> <p>Les pacients són avaluades cada 4 setmanes de tractament, cada 12 setmanes després de la setmana 108 i en finalitzar l'estudi o la retirada.</p> <p><b>Comparació</b> Comparació letrozole-lapatinib enfront de letrozole-placebo, subanàlisis HER2 positiu.</p> <p><b>Duració del seguiment</b> Temps mitjà de seguiment 1,8 anys</p>	<p><b>Criteris d'inclusió</b> Dones postmenopàusiques amb càncer invasiu de mama, estadiatge IIIB/IIIC o V confirmat histològicament i RE positius i/o RP positius</p> <p>Sense tractament previ de la malaltia avançada o metastàsis</p> <p>No exclou el tractament antiestrogènic neoadjuvant/adjuvant previ o tractament adjuvant estadiatge AI amb tamoxifè completat <math>\geq 1</math> any inici estudi</p> <p>Estat funcional 0 o 1 <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, funció orgànica normal i fracció d'ejecció ventricle esquerre rang normalitat</p> <p><b>Criteris d'exclusió</b> Pacients amb malaltia simptomàtica greu</p> <p><b>Nre. pacients aleatoritzats</b> 1286</p> <p><b>Nre. pacients inclusió</b> Anàlisis per intenció de tractar:</p> <p>letrozole-lapatinib: 642 pacients letrozole-placebo: 644 pacients</p> <p><b>Edat</b> Letrozole-lapatinib: 62 anys (rang 31-94) Letrozole-placebo: 63 anys (rang 35-95)</p>	<p><b>Principal</b> Supervivència lliure de progressió de la malaltia: temps des de l'aleatorització fins la data de progressió de la malaltia o la mort per qualsevol causa en les pacients amb HER2 positiu</p> <p><b>Secundaris</b> Resposta global Beneficis clínics: resposta completa, resposta parcial, malaltia estable <math>\geq 6</math> mesos Supervivència global Seguretat Supervivència lliure de progressió en l'anàlisi per intenció de tractar en pacients amb receptors hormonals positius</p> <p><b>RESULTATS</b></p> <p><b>Pacients HER2 positius (n=219)</b> Letrozole-lapatinib redueix significativament la progressió de la malaltia en comparació amb letrozole-placebo (HR 0,71; IC 95% 0,53 a 0,96; p 0,019) amb un temps mitjà de supervivència lliure de progressió de 8,2 enfront de 3 mesos, respectivament No diferències entre grups en resposta completa, parcial o malaltia estable Diferències en la resposta global (28% letrozole-lapatinib enfront de 15% letrozole-placebo; OR 0,4; CI 95% 0,2 a 0,9; p 0,021) i en la resposta global + malaltia estable <math>\geq 6</math> mesos (48% letrozole-lapatinib enfront de 29% letrozole-placebo; OR 0,4; CI 95% 0,2 a 0,8; p 0,003)</p> <p><b>Pacients receptors hormonals positius (n=1286)</b> Diferències significatives en el temps lliure de progressió malaltia (<u>11,9 mesos</u> letrozole-lapatinib enfront de <u>10,8 mesos</u> letrozole-placebo; HR 0,86; IC 95% 0,76 a 0,98; p 0,026) No diferències entre grups en resposta completa, parcial, malaltia estable o resposta global</p> <p><b>Pacients amb receptors hormonals positius i tumors HER2 negatius (n=952)</b> No diferències el temps de supervivència lliure de progressió</p> <p><b>Efectes adversos</b> Efectes adversos grau 3 i 4 més freqüents letrozole-lapatinib enfront de letrozole-placebo (diarrea 10% enfront de l' 1%; rash 1% enfront 0% respectivament) Disminució fracció ejecció: 5 pacients (0,8%) lapatinib-letrozole enfront de 2 pacients (0,3%) letrozole-placebo Alteració enzims hepàtics: 8 pacients letrozole-lapatinib front 1 pacient letrozole-placebo Èxits: 8 pacients letrozole-lapatinib front 8 pacients letrozole-placebo; 3 morts relacionades amb fàrmacs d'estudi</p>	<p><b>Autors</b> El tractament combinat de letrozole-lapatinib millora el temps lliure de progressió de la malaltia i té beneficis clínics en pacients amb càncer de mama amb metastàsis que expressen receptors hormonals i HER2 positius</p> <p><b>Revisors</b> Estudi finançat per GlaxoSmithKline</p> <p><b>RISC DE BIAIX</b></p> <p><b>Mètode d'aleatorització</b> No especificat</p> <p><b>Encobriment de la seqüència d'aleatorització</b> No especificat</p> <p><b>Cegament</b> No especificat</p> <p><b>Seguiment</b> 8 pacients no reben tractament</p>

HR: hazard ràtio; IC: interval de confiança; Nre. : nombre; RE: receptors estrògens; RP: receptors progesterona

## ABREVIACIONS

---

<b>AIAQS:</b>	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
<b>AVAQ:</b>	anys de vida ajustats per qualitat
<b>EMA:</b>	Agència Europea del Medicament
<b>EGFR/ErbB1:</b>	receptor del factor de creixement epidèrmic 1
<b>FEVI:</b>	fracció d'ejecció del ventricle esquerre
<b>HER2/ErbB2:</b>	receptor del factor de creixement epidèrmic 2
<b>HR+:</b>	receptors hormonals positius
<b>ITT:</b>	intenció de tractar
<b>NCPE:</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NICE:</b>	National Institute of Clinical Excellence
<b>RC:</b>	resposta completa
<b>RE+/-:</b>	receptor d'estrògens
<b>RP:</b>	resposta parcial
<b>RP+/-:</b>	receptor de progestàgens
<b>SLP:</b>	supervivència lliure de progressió
<b>SMC:</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TFP:</b>	temps fins a la progressió
<b>TNM:</b>	<i>Node and Metastasis Staging System</i>

## BIBLIOGRAFIA

---

1. European Cancer Observatory. Country: Spain. Most frequent cancers by sex: men [pàgina a Internet]. Lyon (France): ECO; 2008 [consultat setembre 2010]. Disponible a: <http://eu-cancer.iarc.fr/country-724-spain.html,en>
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2009.
3. Izquierdo A, Gispert R, Saladie F, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de mama. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 1:50-2.
4. Pla Director d'Oncologia. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
5. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):456-63.
6. OncoGuia de mama. Actualització 2008. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Pla director d'oncologia. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2008.
7. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 6:vi26-vi30.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-43.
9. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):533-43.
10. Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(5):711-5.
11. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):577-89.
12. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
13. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5538-46.

14. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010;15(2):122-9.
15. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B, Maltzman J, O'Rourke L, Johnston S. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist*. 2010;15(9):944-53.
16. Tyverb (Lapatinib). Assessment report. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat novembre 2010]. Disponible a: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000795/WC500044960.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000795/WC500044960.pdf)
17. Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer*. 2009;115(3):489-98.
18. Jones J, Takeda A, Picot J, von Keyserlingk C, Clegg A. Lapatinib for HER2 over-expressing breast cancer. Southampton (United Kingdom): Southampton Health Technology Assessments Centre; 2007.
19. Lapatinib, 250mg film-coated tablets (Tyverb). Edinburgh (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2010 [consultat setembre 2010]. Disponible a: [www.scottishmedicines.org.uk/files/lapatinib\\_\(Tyverb\)\\_RESUBMISSION\\_Final\\_June\\_2010.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lapatinib_(Tyverb)_RESUBMISSION_Final_June_2010.doc_for_website.pdf)
20. Cost effectiveness of Lapatinib (Tyverb) for the treatment of women with previously treated advanced or metastatic HER2 positive breast cancer. Dublin (Ireland): National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE); 2008.
21. Lin NU, Dierás V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1452-9.



**World Health Organization**  
Collaborating Centre for  
Health Technology Assessment



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu