

# Lapatinib en cáncer de mama avanzado o metastásico

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)  
19/10/09

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Lapatinib

**Indicación clínica solicitada:** En combinación con capecitabina, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 (HER2). Los pacientes deben tener enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.

**Autores / Revisores:** Pedro Mas / Marga Nigorra

**Tipo de informe:** Adaptado

Basado en el informe EPAR Tyverb® EMEA y en los informes de evaluación de Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No hay.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Gustavo Catalan

**Servicio:** Oncología

**Fecha recepción de la solicitud:** 02-05-09

**Justificación de la solicitud:** Lapatinib en combinación con capecitabina obtuvo una diferencia clínicamente importante y estadísticamente muy significativa en cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad frente a la monoterapia con capecitabina en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico, ErbB2 positivo, que habían progresado a tratamientos previos.

En un análisis la combinación lapatinib más capecitabina demostró menor frecuencia de metástasis en el SNC en comparación con la monoterapia con capecitabina.

Combinación de lapatinib y capecitabina es bien tolerada. Mayoría de efectos adversos son de grado 1 o 2.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Lapatinib

**Nombre comercial:** Tyverb

**Laboratorio:** GlaxoSmithKline S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inhibidores de la protein-cinasa

Código ATC: L01XE07

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario (DH)

**Vía de registro:** Centralizado en ámbito europeo por la EMEA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos de 250 mg	140	661144.9	15,41 euros/comp	15,07 euros/comp

#### **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

##### **4.1 Mecanismo de acción.**

Lapatinib es un inhibidor de la tirosina kinasa acoplada a los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Actúa sobre la componente intracelular de los receptores antes citados. Debido a esto, y a diferencia de trastuzumab, puede bloquear la señalización de receptores que han perdido o han mutado sus dominios extracelulares y no presenta resistencia cruzada con él.

##### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

AEMyPS y EMEA: En combinación con capecitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 (HER2). Los pacientes deben tener enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos, así como tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica (EMEA, 10/06/2008).

FDA: En combinación con capecitabina, en cáncer de mama avanzado o metastásico en los casos en que está sobreexpresado el receptor HER2 y que con anterioridad han recibido quimioterapia que incluía una antraciclina, un taxano y trastuzumab (marzo de 2007).

##### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis recomendada de lapatinib es 1.250 mg vía oral (5 comprimidos) en una sola toma los días 1–21, junto con capecitabina, 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral (dividido en dos dosis separadas/12 h) los días 1- 14, en un ciclo que se repite cada 21 días.

Lapatinib ha de administrarse una hora antes o después de las comidas. Capecitabina ha de administrarse dentro de los 30 minutos después de comer.

Se requiere ajuste de dosis en caso de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, alteración hepática severa (Child-Pugh clase C) o administración concomitante de inductores/inhibidores potentes del CYP3A4.

##### **4.4 Farmacocinética.**

- Absorción: tras la administración vía oral es incompleta y variable. Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de lapatinib.
- Distribución: la unión a proteínas plasmáticas (albúmina y alfa-glicoproteína) es del 99%. El volumen aparente de distribución para lapatinib fue elevado, lo que indica que se distribuye a los tejidos. La concentración en estado de equilibrio se alcanza entre los días 6– 7 (administrando una dosis/día).
- Metabolismo: se metaboliza extensamente vía CYP3A4 y CYP3A5 en el hígado, y en menor medida por CYP2C19 y CYP2C8.
- Eliminación: se excreta principalmente a través de las heces (27%, en un rango de 3 67%), siendo la eliminación renal del fármaco un 2% de la dosis administrada. La vida media de eliminación tras dosis repetidas es de 24 h (14,2 h tras dosis única).

No se han realizado ensayos clínicos para determinar la influencia de la edad, sexo o raza en la farmacocinética de lapatinib.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Vinorelbina	Capecitabina	Lapatinib + Capecitabina
Presentación	Comp de 20, 30 mg Viales para perfusión 10 mg/ml	Comp de 150, 500 mg	Lapatinib comp 250 mg Capecitabina comp 150 mg, 500 mg
Posología	25-30 mg/m <sup>2</sup> /sem (con descanso c/21-28 días según toxicidad)	2.500 mg/m <sup>2</sup> /día (dividido en 2 dosis) los días 1- 14, en ciclos de 21 días.	Lapatinib 1.250 mg, días 1-21+ capecitabina 2.000 mg/m <sup>2</sup> /día (dividido en 2 dosis) días 1-14/21días
Características diferenciales	Indicado en CM avanzado (sin restricciones).  Administración intravenosa.  Toxicidad fundamentalmente hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia)	En monoterapia, indicado tras fallo a taxanos y antraciclinas.  Administración oral; 8 compr. al día (aprox.).  Toxicidad GI (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.	Indicado en CM avanzado o metastásico que sobreexpresen HER2 tras antraciclinas, taxanos y trastuzumab  Administración oral; 11 compr. al día (aprox).  La toxicidad de añadir lapatinib se refleja en el apartado correspondiente (6.1)

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para evaluar la eficacia de lapatinib junto a capecitabina en el tratamiento del cáncer avanzado o metastásico de mama, se ha considerado el ensayo pivotal en fase III, que se presenta en tres publicaciones: Geyer et al. (datos hasta noviembre 2005), Cameron et al. (hasta Abril 2006) y la propia ficha técnica para lapatinib de la EMEA (datos de supervivencia hasta septiembre de 2007).

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Los resultados de un análisis intermedio planificado previamente en el estudio pivotal en fase III (EGF 100151) demostraron que lapatinib más capecitabina era superior a capecitabina sola para las pacientes que cumplían los criterios para tomar el fármaco en estudio. Estos resultados se basaron en 146 episodios de progresión de la enfermedad descritos que se habían producido en 324 pacientes aleatorizadas a fecha de 15 de noviembre de 2005, evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI). En base a los resultados positivos de eficacia y al perfil de seguridad aceptable de este análisis intermedio planificado, el Comité Independiente de Monitorización de los Datos (CIMD) recomendó detener el estudio y que se permitiera realizar el cruzamiento de las pacientes del grupo monoterapia al régimen combinado. A fecha de 3 de abril del 2006, cuando se habían puesto en práctica las recomendaciones del CIMD y se había detenido el estudio, se había producido un total de 184 episodios de TTP evaluados por el CRI en 399 pacientes aleatorizadas.

#### Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:

Referencia: *Ensayo EGF100151 informe EPAR de la EMEA/ Cameron et al., Br J Cancer 2008.*

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 399 en aleatorización 1:1

-Diseño: Estudio en fase III, aleatorizado, no ciego.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Lapatinib 1.250 mg/día 1h antes o después del desayuno de forma continua + capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día divididos en dos dosis días 1-14 en ciclo de 21 días.

- El grupo control recibía sólo la capecitabina 2.500 mg/m<sup>2</sup>/día en dos dosis días 1-14 en ciclo de 21 días.

**-Criterios de inclusión:**

Mujeres con CM avanzado o metastásico que sobreexpresen HER2, con progresión de la enfermedad tras tratamiento que incluyera antraciclina y taxano (al menos 4 ciclos de este tto, o 2 si se producía progresión) y trastuzumab (en monoterapia o en combinación, al menos durante 6 semanas), estado funcional 0-1 en la escala ECOG\*, fracción de eyección ventricular izquierda normal, esperanza de vida de al menos 12 meses y funciones renal, hepática y hematológica normales.

**-Criterios de exclusión:**

Tratamiento previo con capecitabina (se permite tratamiento anterior con fluorouracilo), pacientes con metástasis cerebrales no estables clínicamente tras interrupción del tratamiento con corticoides y anticonvulsivantes al menos 3 meses antes, enfermedad cardíaca o alteración de la absorción gastrointestinal.

**-Tipo de análisis:** Por intención de tratar (ITT).

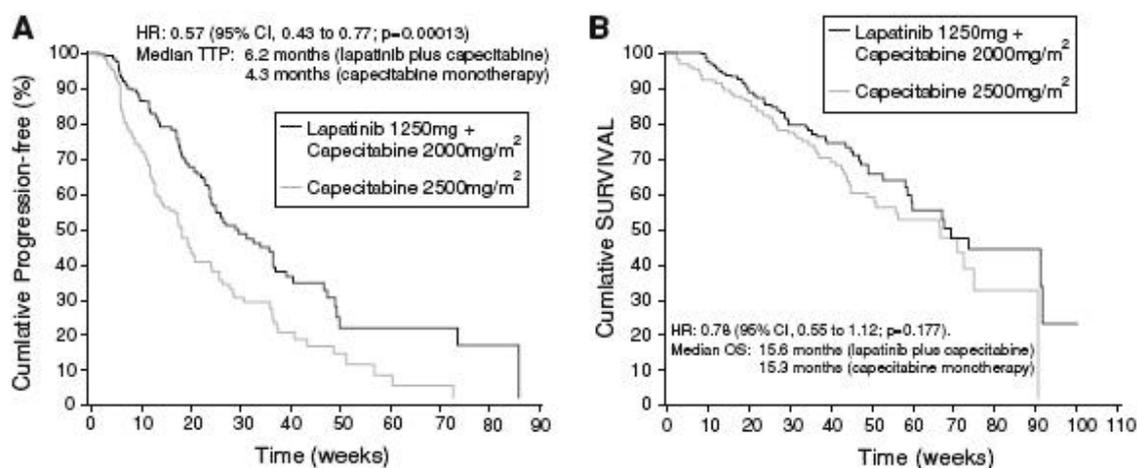
**Tabla 2. Resultados de análisis del tiempo libre de progresión evaluado por el equipo investigador y por un comité independiente. Informe EPAR. Análisis hasta Abril 2006.**

	Investigator assessment		Independent assessment	
	Lapatinib + capecitabine	Capecitabine alone	Lapatinib + capecitabine	Capecitabine alone
	(N = 198)	(N = 201)	(N = 198)	(N = 201)
<b>Number of TTP events</b>	121	126	82	102
<b>Median TTP, weeks</b>	23.9	18.3	27.1	18.6
Hazard Ratio	0.72		0.57	
(95% CI)	(0.56, 0.92)		(0.43, 0.77)	
P value	0.00762		0.00013	
<b>Response rate (%)</b>	31.8	17.4	23.7	13.9
(95% CI)	(25.4, 38.8)	(12.4, 23.4)	(18.0, 30.3)	(9.5, 19.5)

**Tabla 3. Resultados de análisis de datos de supervivencia actualizado a fecha de 28 de septiembre de 2007. (Ficha técnica)**

	Lapatinib (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)
<b>Número de pacientes que murieron</b>	148	154
<b>Mediana de supervivencia global, semanas</b>	74,0	65,9
Hazard Ratio	0,9	
(95% IC)	(0,71; 1,12)	
Valor de p	0,3	

**Figura 1. Curvas de supervivencia y datos de TTP extraídos del artículo de Cameron et al.**



## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### -Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio es abierto, lo que puede afectar al cumplimiento, a la valoración de variables subjetivas como la progresión, etc. El informe EPAR, incluye una valoración por un comité externo, ciego al tratamiento. La variable utilizada, tiempo de progresión, es una variable intermedia y los datos en cuanto a supervivencia no demuestran resultados significativos.

Los dos grupos de pacientes, eran similares en cuanto a edad, estado funcional, estado hormonal, tipo de tratamiento previo y estadio de la enfermedad (cáncer de mama metastásico en la mayoría de casos de ambos grupos de tratamiento).

### -Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

El tipo de pacientes incluidos en los estudios es similar a los hallados en la práctica diaria del hospital, aunque muchos de estos pueden presentar un peor estado funcional. La mayor parte de pacientes (96%) presentaban enfermedad metastásica y solo el 4% se trataba de enfermedad avanzada (estadio IIIb o IIIc).

### -Relevancia clínica de los resultados:

La relevancia clínica depende de la mejoría en variables clínicas finales u orientadas al paciente: supervivencia y calidad de vida. Se incrementa el tiempo libre de progresión a 1,9 meses, hecho que puede considerarse clínicamente significativo aunque no se traduzca en un aumento de la supervivencia global.

El estudio Zhou et al. analiza la evolución de la calidad de vida en la población del análisis de Geyer et al. y no se observan diferencias significativas, aunque el estudio sea abierto y las pacientes conozcan si están recibiendo tratamiento activo o control.

Cameron et al. comunican una menor incidencia de progresiones por metástasis en el sistema nervioso central, favorable a la rama de lapatinib: 4(2%) vs 13(6%); p=0,045.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Los protocolos del MD Anderson Cancer Center (2/1/2008) indican, para pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+ que han progresado tras trastuzumab, considerar lapatinib + capecitabina; la opción siguiente es quimioterapia eligiendo entre capecitabina sola, vinorelbina o gemcitabina (antraciclinas y taxanos son otras opciones que se señalan en el protocolo, pero estarían descartadas en pacientes que presentan la indicación aprobada a lapatinib).

El protocolo del NCCN (v.2.2008) indica lapatinib + capecitabina tras fallo a trastuzumab, y si no se consigue resultado tras tres ciclos, abandonar quimioterapia y aportar cuidados paliativos.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento con lapatinib fueron: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (1,3 - 2%), prolongación del intervalo QT y angina.

Los acontecimientos adversos más frecuentes (> 20% de los pacientes) relacionados con el tratamiento incluyen: síndrome mano-pie, rash, trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas y vómitos), anemia, elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia.

En el estudio en fase III, la incidencia de efectos adversos es similar en ambos grupos en cuanto al tipo, frecuencia de aparición y gravedad de los mismos, excepto en el caso de diarrea, rash y dispepsia que eran más frecuentes en el grupo lapatinib + capecitabina. Los autores citan que se dieron 4 casos de eventos cardíacos asintomáticos en el grupo de lapatinib y 1 en el grupo control. Todos los casos presentaban una disminución del volumen de eyección ventricular izquierdo y uno de los casos observados en el grupo de lapatinib desarrolló una angina de Prinzmetal. Lapatinib no fue suspendido en ningún caso.

### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

**Tabla 4. Resumen de efectos adversos detectados en el estudio EGF 100151**

Preferred Term	Lapatinib+Capecitabine N=198 n (%)	Capecitabine N=191 n (%)
Any AE	192 (97)	177 (93)
Diarrhea <sup>1</sup>	128 (65)	76 (40)
PPE syndrome	105 (53)	97 (51)
Nausea	87 (44)	83 (43)
Fatigue	46 (23)	47 (25)
Vomiting	52 (26)	41 (21)
Rash <sup>2</sup>	55 (28)	26 (14)
Anorexia	27 (14)	37 (19)
Abdominal pain	25 (13)	31 (16)
Mucosal inflammation	29 (15)	23 (12)
Stomatitis	27 (14)	21 (11)
Headache	20 (10)	26 (14)
Asthenia	20 (10)	25 (13)
Constipation	20 (10)	22 (12)
Dyspnea	23 (12)	16 (8)
Pain in extremity	24 (12)	14 (7)
Back pain	22 (11)	11 (6)
Dry skin	20 (10)	11 (6)
Insomnia	20 (10)	11 (6)
Dyspepsia	22 (11)	6 (3)

1. Diarrhea includes incidences of diarrhea, loose stools and frequent bowel movements.

2. Rash includes incidences of acne, dermatitis, eczema, erythema, folliculitis, rash, papular rash, and pustular rash.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Debe tenerse precaución si se administra lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo.
- Durante la utilización de lapatinib se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. Debe monitorizarse la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina).
- Se recomienda tener precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia renal grave.
- Durante el tratamiento con lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave. 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 lapatinib.
- Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 y con inhibidores potentes de este citocromo. También debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con medicamentos con un margen terapéutico estrecho y que sean sustrato de CYP3A4 o CYP2C8.
- Durante embarazo y lactancia no es recomendable el tratamiento con lapatinib.
- La administración de lapatinib con alimentos da lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de este fármaco por lo que se recomienda administrarlo 1 hora antes o una después de las comidas.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

Tener especial cuidado en que lapatinib debe administrarse una hora antes o una hora después de las comidas y en cambio capecitabina se debe administrar en las comidas. También considerar que capecitabina se administrará de día 1 a 14 (ciclos de 21 días) mientras que lapatinib será administrada todos los días.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**  
 Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

<b>Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento</b>		
	<b>Capecitabina</b>	<b>Capecitabina + Lapatinib</b>
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	Capecitabina 500 mg: 2,98 €	Lapatinib 250 mg: 15,07 € Capecitabina 500 mg: 2,98 €
<b>Posología (1,6 m<sup>2</sup> de superficie corporal o 60 Kg de peso)</b>	1250 mg/m <sup>2</sup> /12h (2000 mg) 14 días, cada 21 días. Número ciclos: 6,2 (4,3 meses TTP)	Lapatinib 1250 mg los días 1-21, capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /12h (1500 mg) días 1-14 cada 21 días. Número ciclos: 8,8 (6,2 meses TTP)
<b>Coste día</b>	23,84 €	93,23 € (lapatinib + capecit) 75,35 € (lapatinib)
<b>Coste tratamiento completo</b>	2069,31 €	13924,68 € (lapatinib) 2202,82 € (capecitabina) Total: 16127,50 €
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	Referencia	14058,19 €

El coste tratamiento completo se ha calculado según los resultados obtenidos en los ensayos de eficacia (Cameron et al.). Para el grupo control se ha calculado el coste para 4,3 meses de tratamiento mientras que para el grupo a estudio se calcula para 6,2 meses.

## 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste/Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Lapatinib+ capecitabina	Capecitabina	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
<i>Cameron et al.</i>	Intermedio	Tiempo libre de progresión (TTP)	6,2 meses	4,3 meses	1,9 meses	14058,19 €	7399 €/ mes adicional sin progresión (88788 €/12 meses)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo y el coste del tratamiento, por cada mes adicional libre de progresión, el coste adicional estimado es de 7399 €, lo que supone 88788 € por cada 12 meses.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos:

**Eficacia:** El lapatinib demuestra una mejoría de 1,9 meses en lo que se refiere a tiempo libre de progresión. Este fármaco no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global.

**Seguridad:** La mayoría de efectos adversos son similares en el grupo control y de tratamiento aunque la adición de lapatinib se asocia a mayor incidencia de diarrea, rash y dispepsia respecto la monoterapia con capecitabina.

**Comodidad:** Al ser un tratamiento de administración oral no añade una desventaja respecto a la farmacoterapia con capecitabina. Hay que considerar que la paciente deberá tomar 5 comprimidos al día de lapatinib más sus correspondientes comprimidos de capecitabina.

**Coste:** El coste incremental por paciente respecto a la monoterapia con capecitabina es de 14058,19 €

-La **propuesta** de los autores del informe es que sea clasificado como: Incluido en guía para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastático cuya enfermedad haya progresado al tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab y cuya única alternativa final sea la combinación de lapatinib + capecitabina.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Lapatinib (Tyverb®). European Public Assessment Report (EMA). Disponible en <http://www.emea.eu.int> [consultado el 8/7/2008].
2. Lapatinib (Tyverb®). Ficha técnica. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es) (consultado 14/10/09)
3. Geyer CE et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer. N Eng J Med 2006; 355: 2733-43.
4. 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.

5. Zhou X, Cameron C, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER 2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality of life assessment.
6. Dra. Espinosa, Dr. Santos y Dr. Bautista. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío Diciembre de 2008
7. Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia  
Data 16/09/08

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)



