LAPATINIB
En cáncer de mama avanzado o metastasico

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 12/05/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lapatinib
Indicación clínica solicitada:
Cáncer de mama en pacientes que sobreexpresen HER2 en los siguientes escenarios:

- En combinación con capecitabina en enfermedad avanzada en progresión tras tratamiento previo, que debe haber incluído taxanos y antraciclinas. Deben haber sido tratadas con una primera línea de trastuzumab
- En combinación con un inhibidor de aromatasa (IA), en primera línea, en postmenopaúsicas y enfermedad avanzada con receptores positivos para las cuales la quimioterapia no es adecuada.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Espinosa M, Santos B, Bautista J, hospital Virgen del Rocío, diciembre 2008[1]
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Servicio de Oncología Médica
Justificación de la solicitud: No consta
Fecha recepción de la solicitud: 02/04/2012
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Lapatinib
Nombre comercial: Tyberb®
Laboratorio: Glaxosmithkline.
Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la proteín-cinasa. Código ATC: L01XE07
Vía de administración: Oral.
Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario. Dispensación Hospitalaria
Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos 250 mg	140	661144		13,94€

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

4.1 Mecanismo de acción.

Lapatinib en 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

EMEA[3]:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 (HER2):

- En combinación con capecitabina, está indicado para enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos, así como tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica (junio 2008).
- En combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos (HR+) 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 aromatasa (febrero 2010).

FDA[4].

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).

En combinación con letrozol en cancer de mama metastasico en mujeres postmenopausicas que sobreexpresen el receptor HER2 en las que la terapia hormonal esté indicada (enero 2010).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

En combinación con capecitabina 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/m²/día vía oral (dividido en dos dosis separadas/12 h) los días 1- 14, en un ciclo que se repite cada 21 días.

En combinación con un inhibidor de la aromatasa La dosis recomendada es 1.500 mg (seis comprimidos) una vez al día de manera continuada

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

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-glicoproteina) 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).

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

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Fármaco	Vinorelbina	Capecitabina	Trastuzumab +Capecitabina	Lapatinib + Capecitabina
Posología	25-30 mg/m²/sem (con descanso c/21-28 días según toxicidad)	2.500 mg/m²/día (dividido en 2 dosis/12 h) los días 1- 14, en ciclos de 21 días.	Trastuzumab: 6 mg/Kg/3 semanas Capecitabina: 2.500 mg/m2//día, días 1-14, ciclo 21 días.	Lapatinib 1.250 mg, días 1-21+ capecitabina 2.000 mg/m²/día (dividido en 2 dosis/12 h) días 1-14/21días
Características diferenciales	Indicado en CM avanzado (sin restricciones)[9]. Administración	En monoterapia, indicado tras fallo a taxanos y antraciclinas[4].	Administración intravenosa	Administración Indicado en CM avanzado o metastásico que

	intravenosa. Toxicidad fundamentalmente hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia)	Administración oral; 8 compr. al día (aprox.). Toxicidad GI (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.		sobreexpresen HER2 tras antraciclinas, taxanos y trastuzumab oral; 11 compr. al día (aprox). La toxicidad de añadir lapatinib se refleja en el apartado correspondiente

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 (EGF100151), que se presenta en tres publicaciones: Geyer et al.[5] (datos hasta noviembre 2005), Cameron et al.[6] (hasta Abril 2006) y la propia ficha técnica para lapatinib de la EMEA[1] (datos de supervivencia hasta septiembre de 2007).

- El artículo de Geyer et al. presenta los datos hasta el análisis provisional planificado de 324 pacientes aleatorizados hasta noviembre de 2005. Dicho análisis reveló una mejora significativa en el tiempo libre de progresión.
- Con este resultado, se decidió parar el reclutamiento y ofrecer a las pacientes con monoterapia el cambio de grupo. El artículo de Cameron et al. presenta ya los datos hasta el momento en que se produce el ofrecimiento de cambio de grupo (399 pacientes evaluados hasta abril de 2006).

La ficha técnica de la EMEA presenta un análisis de 408 pacientes, actualizado hasta septiembre de 2007.
Sherrill et al[7], y Cameron 2010[8] publican resultados actualizados de las variables de eficacia y de supervivencia global.

En combinación con letrozol para el tratamiento del cáncer avanzado de mama se ha considerado el ensayo pivotal en fase III (EGF30008), que se presenta en tres publicaciones: Johnston et al[9], Schwartzberg et al[10] y Cerril et al[11].

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ca mama metastásico en combinación con capecitabina:

EGF100151: ***Ficha técnica EMEA[1]/Cameron et al., BreastCaResTre 2008[11]/Geyer et al., NEJM 2006[10].***

Diseño: estudio fase III, aleatorizado, no ciego.
Nº de pacientes: 399 en aleatorización 1:1.
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/m² divididos en dos dosis días 1-14 en ciclo de 21 días.
- El grupo control recibía sólo la capecitabina 2.500 mg/m².

En ambos grupos, el tratamiento continuó hasta progresión o toxicidad inaceptable.
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 mtx 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).

Resultados de eficacia (ficha técnica[1], análisis hasta septiembre de 2007).

Variable evaluada en el estudio	*Lapatinib + Capecitabina (n=207)*	*Capecitabina (control) (n=201)*	*Diferencia*	*P*
Mediana de supervivencia global (meses)	*17,3*	*15,4*	*1,9 HR=0,9*	*0,3 (n.s.)*

Resultados de eficacia (Cameron et al.[11], análisis hasta abril 2006; ver curvas en figura 1).				
Variable evaluada en el estudio	***Lapatinib + Capecitabina (n=198)***	***Capecitabina (control) (n=201)***	***Diferencia***	***P***
Variable clínica final:				
Mediana de supervivencia global (meses)	*15,6*	*15,3*	*0,3HR=0,78*	*0,18 (n.s.)*
Variable principal (surrogada)				
Mediana del tiempo hasta progresión (meses)	*6,2*	*4,3*	*1,9HR=0,57*	*0,00013*
Resultados de eficacia (Geyer et al.[10], 2006).				
Variable evaluada en el estudio	***Lapatinib + Capecitabina (n=163)***	***Capecitabina (control) (n=161)***	***Diferencia***	**P**
Variable clínica final:				
Mediana del tiempo hasta progresión (meses)	*8,4*	*4,4*	*4,0 HR=0,51*	*<0,001*
Variable principal (surrogada)				
Mediana de supervivencia global (meses)	*datos insuficientes*	*datos insuficientes*	*HR=0,95*	*0,72 (n.s.)*
Tasa de respuesta global	*22%*	*14%*	*RAR 8%*	*0,09 (n.s.)*

Ca mama metastásico en combinación con inhibidores de la aromatasa

EGF30008						
-Nº de pacientes: 1286 -Diseño: estudio fase III, aleatorizado, doble ciego. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Lapatinib 1500 mg/día + letrozol 2,5 mg/día y grupo control letrozol 2,5 mg/día + placebo -Criterios de inclusión: mujeres postmenopausicas con cancer invasivo de mama, estadío IIIB/IIIC o IV y RE+ yRP+ sin tratamiento previo de la enfermedad avanzada, ECOG 0 o 1, función orgánica normal y fracción de eyección ventricular izquierda normal. No se excluye el tratamiento estrogénico adjuvante/neoadyuvante -Criterios de exclusión: Enfermedad sintomática grave						
Resultados						
Variable evaluada en el estudio	***Población HER2+***		***Población ITT***		***Población HER2-***	
	Lapa+letrozol N (111)**	***Lapa+placebo N (108)*****	***Lapa+letrozol N (642)*****	***Lapa+placebo N (644)*****	***Lapa+letrozol N (478)*****	***Lapa+placebo N (474)*****
Resultado principal *Supervivencia libre de progresión (SLP)* *Mediana en meses* *Harzard ratio (IC95%)* *p*	*8,2 (5,6-9,1)* *0,71(0,53-0,96)* *0,019*	*3,0 (2,8-5,5)*	*11,9(10,9-13,7)* *0,86(0,76-0,98)* *0,026*	*10,8 (8,5-11,7)*	*13,7(11,2-16)* *0,9(0,77-1,05)* *0,188*	*13,4(11-14,3)*
Resultados secundarios de interés *Supervivencia global* *Mediana en meses* *Harzard ratio (IC95%)* *p*	*33,3 (22-NE)* *0,74(0,5-1,1)* *0,113*	*32,3 (21,2-36,7)*	*39,4(36,3-45,19* *1,01(0,8-1,2)* *0,915*	*40,5 (35,9-43,6)*	*40,1(37,1-NE)* *1,15 (0,9-1,4)* *0,193*	*41,3(38,8-NE)*

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

Ca mama metastásico en combinación con capecitabina:

EGF100151

Validez interna: estudio abierto, lo que puede afectar al cumplimiento, a la valoración de variables subjetivas como la progresión, etc. No parece justificada la falta de enmascaramiento, que resta validez interna al estudio.

Grupos de pacientes similares en cuanto a edad, estado funcional, estado hormonal, estadío de la enfermedad (cáncer de mama metastásico en la mayoría de los casos en ambos grupos).

La relevancia clínica depende de la mejoría en variables clínicas finales u orientadas al paciente: supervivencia y calidad de vida. En este caso, el aumento del tiempo libre de progresión (1,9 meses en el análisis más maduro) supone una mejora en una variable intermedia, pero no se traduce en un aumento de la supervivencia.

Ca mama metastásico en combinación con inhibidores de la aromatasa

EGF30008

Aunque se trata de un ensayo aleatorizado no se describe el método de aleatoriazación. La muestra del estudio se amplio una vez iniciado este ya que se publicó evidencia de que el

efecto principal del lapatinib se observaba en pacientes HER2+. Los datos fueron analizados por investigadores locales.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Ca mama metastásico en combinación con inhibidores de la aromatasa
NCCN[12]: estudios limitados han documentado una ventaja en la SLP si se añade trastuzumab o lapatinib a los IA en mujeres postmenopaúsicas con ER+ y HER2+, aunque no se han demostrado ventajas en Supervivencia Global.
Health Technology Assessment[13]:
La evidencia de la eficacia clínica demuestra que lapatinib+letrozol, trastuzumab+anastrozol o trastuzumab+letrozol aumentan la SLP comparados con los inhibidores de la aromatasa en monoterapia en pacientes con HR+ Her2+. Letrozol parece menos efectivo en pacientes con HR+ Her2+ comparado con las HR+ Her2-. Hasta la fecha, los ensayos no han demostrado un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global en los pacientes con lapatinib+letrozol frente IA en monoterapia o Trastuzumab+anastrozol frente a IA en monoterapia. Sin embargo, aun no ha transcurrido el tiempo suficiente para valorar adecuadamente los datos de supervivencia global del ensayo EGF30008.
Los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo por los fabricantes y confirmados por el grupo evaluador demuestran que lapatinib+letrozol no es coste-efectivo comparado con IA en monoterapia.
Ca mama metastásico en combinación con capecitabina:
NCCN[12]: En pacientes con HER2+ y tratamiento previo con trastuzumab se recomiendan los siguientes regímenes con un nivel de evidencia 2A: Lapatinib+capecitabina, trastuzumab+otros agentes de primera línea, trastuzumab+capecitabina, trastuzumab+lapatinib.

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, nauseas 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, y en el caso de síndrome mano-pie grado III e inflamación de mucosas grado III, que fueron más frecuentes en el grupo control. 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.

Geyer et al. N Engl J Med, 2006.					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Capecitabina (161)***	***Lapatinib +capecitabina(163)***	**RAR** ***(IC 95%)***	***P***	***NNH (IC 95%)***

% de pacientes que presentaron:					
-Síndrome mano-pie	*49*	*49*		*1,00*	
-Síndrome mano-pie grado III	*7*	*12*			
-Diarrea	*60*	*39*	*20,3% (9- 31)*	*<0,001*	*5 (4 a 11)*
-Inflamación de las mucosas	*11*	*12*		*0,80*	
-Inflam. de mucosas grado III	*0*	*2*			
-Rash	*27*	*15*	*12,3% (3-21)*	*0,011*	*9 (5 a 30)*
-Fatiga	*18*	*27*		*0,06*	
-Dispepsia	*11*	*3*	*7,7% (2-13)*	*0,014*	*14 (8 a 48)*
-Nausea	*44*	*42*		*0,83*	
-Vómitos	*26*	*24*		*0,80*	
-Estomatitis	*15*	*12*		*0,57*	
-Dolor abdominal	*15*	*21*		*0,23*	
-Piel seca	*11*	*5*		*0,10*	
-Astenia	*6*	*12*		*0,11*	
-Cefalea	*9*	*13*		*0,34*	
-Dolor en las extremidades	*13*	*9*		*0,30*	
-Dolor de espalda	*10*	*6*		*0,22*	
-Anorexia	*15*	*20*		*0,37*	
-Disnea	*11*	*7*		*0,24*	

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
-*Pediatría:* No se recomienda el uso de lapatinib en población pediátrica debido a que los datos de eficacia y seguridad son insuficientes.
-*Embarazo:* Categoría D (produce daño fetal). No debe utilizarse.
-*Lactancia:* Debe interrumpirse la lactancia o el tratamiento, en función de la necesidad del tratamiento para la madre.
-*Ancianos:* Los datos de uso de lapatinib y capecitabina en pacientes ≥ de 65 años son limitados.
-*Insuficiencia Renal:* No hay estudios en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis, aunque al eliminarse menos del 2% de la dosis por vía renal, parece que no se espera que la eliminación se vea afectada.
-*Insuficiencia hepática*: en caso de insuficiencia hepática grave, lapatinib debe administrarse con precaución por el posible aumento de la exposición a este medicamento. Debe ser considerada una reducción de la dosis.
-Precaución en prolongación del intervalo QT y pacientes en tratamiento previo con antraciclinas o trastuzumab.
Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Interacciones:
Inhibidores de CYP3A4 como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lapatinib. Es necesario por lo tanto evitar la combinación de estos medicamentos con lapatinib seleccionando una medicación concomitante con nulo o mínimo potencial inhibidor. Si esto no fuera posible, puede ser necesario reducir la dosis de lapatinib a 500 mg/día.
Inductores de CYP3A4 como rifampicina, hierba de San Juan, rifabutina, dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina y fenobarbital, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lapatinib. Por lo tanto se debe evitar la combinación de estos medicamentos con lapatinib seleccionando una medicación concomitante con nulo o mínimo potencial inductor. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de lapatinib (hasta dosis máxima de 4.500 mg/m²/día).
- Interacciones medicamento-alimento
La administración de lapatinib con comidas (grasas o no) da lugar a un incremento de la exposición y las concentraciones plasmáticas de lapatinib. Se recomienda que se administre lapatinib 1 h antes o después de la ingestión de alimentos.
La administración de lapatinib con pomelo, inhibidor enzimático, provoca un incremento de la exposición y concentraciones plasmáticas de lapatinib, por lo que debe evitarse.

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

Puede producirse un error por la diferente administración de lapatinib y capecitabina en cuanto a su relación con las comidas (capecitabina dentro de la media hora posterior a la ingesta de alimentos y lapatinib una hora antes o después de las comidas), y en el inicio y la finalización de capecitabina dentro de cada ciclo (días 1-14 descansando los días 15-21, mientras que lapatinib se administra 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.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Capecitabina	**Trastuzumab +Capecitabina**	**Lapatinib + capecitabina**
Precio unitario (€)	Capecitabina 500 mg: PVL+IVA: 2,76€	Herceptin® 150 mg vial 573,85 €+ Xeloda® 500 mg cp: 2,76 €	Lapatinib 250 mg: PVL+IVA: 13,93€ Capecitabina 500 mg: PVL+IVA: 2,76€
Posología (para 1,6 m^2 de superficie corporal y 70 Kg de peso)	1.250 mg/m²/12 h (2.000 mg) durante 14 días, dejando transcurrir 7 días hasta el siguiente ciclo. Nº de ciclos: 6,2	Trastuzumab: 6 mg/Kg/3 semanas Capecitabina: 2.500 mg/m2//día (4000 mg), días 1-14, ciclo 21 días. Nº de ciclos: 9	Lapatinib 1.250 mg los días 1-21, junto con capecitabina, 1.000 mg/m²/12h (1.600 mg, reducidos a 1.500 mg para cálculo) los días 1-14, en un ciclo de 21 días. Nº de ciclos: 8,8
Coste del tratamiento	1.917€	15.177€	15.116€
Costes asociados		Equipos de administración, sueros, coste de personal en hospital de día.	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	+13.860€	+ 13.199€

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:
El coste eficacia incremental, al carecer de resultados en variables clínicas finales, sería incalculable. Tan sólo como orientación, calculamos el coste para conseguir 12 meses sin progresión, usando los datos hasta el posible cruce de pacientes de una rama a otra, del estudio de Cameron et al.[11], pero no debemos olvidar que no se ha mostrado impacto en supervivencia ni calidad de vida. Asimismo, para hacerlo asumimos que la diferencia de medianas es similar a la diferencia de medias, lo cual puede estimarse razonablemente al observar las curvas.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
		Letrozol + Lapatinib
Precio unitario (€)	Letrozol 2,5 mg: PVP+IVA: 3,29 €	Lapatinib 250 mg: PVL+IVA: 13,93€ Letrozol 2,5 mg: PVP+IVA: 3,29 €
Posología (para 1,6 m^2 de superficie corporal y 70 Kg de peso)	Letrozol 2,5 mg/dia Nº meses: 3,1	Lapatinib 1.500 mg /día Letrozol 2,5 mg/dia Nº meses: 8,3
Coste del tratamiento	1.917€	15.116€

Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	+ 13.199€

Coste/Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas							
Referencia	Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Lapatinib+ capecitabina**	**Capecitabina**	**Diferencia de eficacia**	**Coste incremental**	**CEI (IC95%)**
Cameron et al.[13]	Intermedio	**Mediana hasta progresión**	17,3 meses	15,4 meses	1,9 meses	13.199€	6.946 € / mes adicional sin progresión (83.362€/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 6.946 € lo que supone 83.362€ por cada 12 meses.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de 1 estudio farmacoeconómico[14] en el cual se hace un análisis crítico del coste efectividad, coste- utilidad del fármaco, considerando un QUALY entre $158,000 y $215,000, no aceptable según el punto de vista del sistema sanitario americano, que considera un fármaco coste-efectivo hasta $100,000/QUALY.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia: El lapatinib demuestra una mejoría de 1,9 meses en lo que se refiere a tiempo libre de progresión en cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina. En combinación con letrozol la mejoría en SLP es de 5,3 meses. Este fármaco en ninguno de los dos casos 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.
Coste muy elevado respecto al uso de capecitabina sóla, aunque similar a otras alternativas de última línea.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/5/2012 Fecha de notificación: 29/6/2012

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

* En combinación con capecitabina en enfermedad avanzada en progresión tras tratamiento previo, que debe haber incluido taxanos y antraciclinas. Deben haber sido tratadas con una primera línea de trastuzumab.
* En combinación con un inhibidor de aromatasa (IA), en primera línea, en postmenopáusicas y enfermedad avanzada con receptores positivos para las cuales la

quimioterapia no es adecuada.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Espinosa M, Santos B, Bautista J. Lapatinib en cáncer de mama metastásico. Hospital Virgen del Rocío. Diciembre 2008.
[2] Capecitabina (Xeloda®). Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf [consultado el 30/04/2012].
[3] Lapatinib (Tyverb®). (EMEA). Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human_med_001120.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [consultado el 30/04/2012].
[4] Lapatinib (Tykerb®). Label information (FDA), 20/8/2007. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist [consultado el 30/04/2012].
[5] Geyer CE Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer. N Eng J Med 2006; 355: 2733-43.
[6] 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.

[7] 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.
[8] 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.
[9] Johnston S, Pippen 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.
[10] 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.
[11] 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.
[12] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer v. 1.2012. NCCN Practice Guidelines in Oncology™. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [consultado 7/05/2012].
[13] Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar R, Moonan M, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2011;**15**(42).
[14] Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. Cancer. 2009 1;115:489-98.