



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA Nº 002-2022

Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 01 de febrero del 2022



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |               |
|--|-----------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                 | Versión: V.01 |

#### MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

#### MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

## MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

#### Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

#### Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

#### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia. Lima, febrero de 2022.

#### Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

http://www.inen.sld.pe mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> N° 002-2022 |               |
|--|--|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                        | Versión: V.01 |

# **INDICE**

| l.   | RESUMEN EJECUTIVO   | 4  |
|------|---|----|
| II.  | ANTECEDENTES  | 5  |
| III. | DATOS DE LA SOLICITUD                                       | 5  |
| IV.  | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN                       | 5  |
| ٧.   | INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA | 7  |
| VI.  | RESUMEN DE LA EVIDENCIA                                     | 9  |
| VII. | RESUMEN DE DISPONIBILIDAD                                   | 15 |
| VIII | RESUMEN DE COSTOS   | 15 |
| IX.  | RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO                             | 15 |
| Χ.   | DISCUSIÓN   | 16 |
| XI.  | CONCLUSIONES  | 17 |



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | na avanzado con expresión HER-2 que Código: UFETS-INEN.RR Nº 002- |               |
|--|---|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022   | Versión: V.01 |

#### **I.RESUMEN EJECUTIVO**

- En nuestro país, los registros publicados por el INEN sobre los casos nuevos diagnosticados en ambos sexos, durante el periodo 2009-2018, registran al cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con 1373 casos nuevos en el 2018. Según Globocan, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020, representando el 9.6% del total de diagnósticos nuevos realizados.
- Diversos estudios han evaluado agentes que potencialmente puedan impactar positivamente en la evolución de las pacientes con cáncer de mama. Los agentes anti HER-2 bloquean la activación de una cascada molecular que produce la disminución de la apoptosis, aumento de la proliferación celular, angiogénesis y desarrollo del microambiente tumoral del cáncer de mama. Lapatinib es un inhibidor dual de la tirosina quinasa (ITK) que se dirige tanto a EGFR como a HER2, inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama.
- Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (ASCO, ESMO, NICE) sugieren el uso de la combinación de lapatinib asociado a capecitabina como parte del arsenal terapéutico en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo.
- Una búsqueda sistemática realizada en pubmed encontró 535 artículos, de los identificaron 3 estudios de interés. Una sistemática/metaanálisis reporto que el HR para la SLP con lapatinib fue de 0.69 y mejoro estadísticamente la SG positivo (HR 0.76, IC 95%, 0.60-0.96, p<0.02) en los pacientes con cáncer de mama HER-2. Lapatinib se asoció a un incremento del 64% del OR de desarrollar un EAS (p = 0.003). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, rash, artralgia y fatiga. Una revisión sistemática demostró que la combinación lapatinib-capecitabina extendió la SG (37.6-108.7 semanas) y la SLP (21.1-30 semanas) en las pacientes con cáncer de mama avanzada HER-2 positivo que progresaron a una primera línea con combinación lapatinib-capecitabina trastuzumab-quimioterapia. La relativamente bien tolerada, presentando efectos secundarios de bajo grado: Eritrodisestesia palmar-plantar, diarrea, erupción cutánea, anorexia, fatiga y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Otra revisión sistemática/metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad de la combinación lapatinib-vinorelbine en diferentes líneas de tratamiento. Lapatinib-vinorelbine alcanzo una TR del 24.4%, SG de 20.1 meses y SLP de 5.4 meses.
- Las toxicidades grado 3-4 más comúnmente reportada fueron: neutropenia (32.58 %), diarrea (8.54%), leucopenia (7.1 %), neutropenia/infección febril (5.5 %), náuseas (5.4%).
- Acorde con los datos brindados por representante de departamento de medicina oncológica, aproximadamente 3-4 pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo se benefician con la combinación de lapatinib mensualmente. El empleo de lapatinib tendría un costo aproximado de S/. 233,172 – 310,896 anuales.



| Revisión Rápida Nº 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |               |
|--|-----------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                 | Versión: V.01 |

- Agencias regulatorias, como FDA y EMA recomiendan la combinación lapatinibcapecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo. Lapatinib cuenta con registro por DIGEMID.
- La evidencia fue discutida en reunión interdisciplinaria de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria. Se determina que a pesar de que las revisiones sistemáticas y metaanálisis revisados tienen limitaciones por calidad de evidencia y diseño metodológico, se determina que la combinación lapatinib-capecitabina es eficaz y segura. La combinación lapatinib-vinorelbine también fue evaluada como opción, siendo eficaz y segura, aunque con menor beneficio que la asociación lapatinib-capecitabina. La experiencia del empleo de lapatinib-capecitabina en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas reporta que la combinación es segura. 32 pacientes recibieron lapatinib-capecitabina y solo 4 de ellos presentaron eventos adversos grado 3-4: neutropenia, síndrome mano-pie y emesis.
- Se concluye que la combinación de lapatinib asociado a quimioterapia es segura y eficaz en pacientes con cáncer de mama avanzada con HER-2 positivo.

#### **II.ANTECEDENTES**

Como parte de las funciones de UFETS: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", se ha elaborado el presente informe sobre el uso de Lapatinib asociado a quimioterapia más allá de la 1era línea de tratamiento con trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico con HER-2 sobre expresado o amplificado.

#### **III.DATOS DE LA SOLICITUD**

| Intervención solicitada: | Lapatinib/quimioterapia   |
|--------------------------|---|
| Indicación específica:   | pacientes con diagnóstico de cáncer de<br>mama avanzado con expresión HER2<br>que progresaron a una 1era línea de<br>tratamiento con<br>trastuzumab/quimioterapia |
| Población                | 3-4 pacientes diagnosticados mensualmente con cáncer de mama avanzado con expresión HER2 en el INEN1.   |

#### IV.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Fuente: Representante del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |               |
|--|-----------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                 | Versión: V.01 |

# a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron a una primera línea de tratamiento con trastuzumab y quimioterapia, cuál es la eficacia y seguridad de lapatinib asociado a quimioterapia?

| Р | Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron a 1 línea de tratamiento con trastuzumab/quimioterapia. |
|---|---|
| I | Lapatinib-Quimioterapia   |
| С | Quimioterapia   |
| 0 | <ul> <li>Sobrevida libre de progresión (SLP)</li> <li>Sobrevida global (SG)</li> <li>Toxicidad (T)</li> <li>Calidad de vida</li> </ul>          |

#### **b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR**

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

#### Fuentes de información:

• De acceso libre

Bases de datos: Pubmed y COCHRANE

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

#### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada durante el mes de enero del 2022.

| Base de datos      | Estrategia/Término de búsqueda         | Resultado respuesta pregunta clínica |
|--------------------|--|--------------------------------------|
| Lapatinib-Quimioto | erapia en Primera Línea de Cáncer de ı | mama Avanzado HER-2                  |





| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |  |
|--|------------------------------|---------------------------|--|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022            | Versión: V.01             |  |

| positivo |  |  |
|----------|--|--|
| PUBMED   | Búsqueda final: (("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[Tiab] OR Mammar*[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Tumor*[Tiab] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab]))) AND (advanc*[tiab] OR metastat*[tiab] OR "advanced/metastatic"[tiab])) AND ("Lapatinib"[Mesh] OR Tykerb[tiab] OR "GW282974X"[tiab] OR "GW572016" OR "GW-572016"[tiab] OR "GW 572016"[tiab] OR "Lapatinib Ditosylate"[tiab]) | Publicaciones<br>Incluidas:<br>535 artículos |
| COCHRANE | Búsqueda final: (([mh "Breast Neoplasms"] OR ((Breast:ti,ab OR Mammar*:ti,ab) AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Tumor*:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND (advanc*:ti,ab OR metastat*:ti,ab OR advanced/metastatic:ti,ab)) AND ([mh Lapatinib] OR Tykerb:ti,ab OR GW282974X:ti,ab OR GW572016 OR GW-572016:ti,ab OR "GW 572016":ti,ab OR "Lapatinib Ditosylate":ti,ab)             | RS/MA: 04<br>Incluidos Finalmente            |

#### V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según el reporte de Globocan, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020 a nivel mundial.² En nuestro país, los registros publicados por el INEN sobre los casos nuevos diagnosticados en ambos sexos, durante el periodo 2009-2018, registran al cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con 1373 casos nuevos durante el 2018.³ Según Globocan, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020, representando el 9.6% del total de diagnósticos nuevos realizados. Durante la última década, diversos estudios han evaluado agentes que potencialmente puedan impactar positivamente en la evolución de las pacientes con cáncer de mama. El HER-2 es una proteína transmembrana celular, cuya activación desencadena una cascada molecular promoviendo la disminución de la apoptosis, aumento de la proliferación celular, angiogénesis y desarrollo del microambiente tumoral.⁴ El conocimiento de la vía del HER-2 en el desarrollo del cáncer de mama llevo

<sup>2</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Disponible en: <a href="https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/">https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/</a>

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | mama avanzado con expresión HER-2 que Código: UFETS-INEN.RR Nº 0 |               |
|--|--|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022  | Versión: V.01 |

al desarrollo de agentes que bloqueen esta proteína. Uno de los primeros agentes desarrollados fue el trastuzumab. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína HER-2, su eficacia y seguridad han sido evaluados en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado con sobreexpresión o amplificación del HER-2, mejorando la sobrevida global (SG) y la sobrevida libe de progresión (SLP).<sup>5</sup> Actualmente, nuevos regímenes de terapia han sido estudiados. El estudio CLEOPATRA evaluó la combinación de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab en primera línea del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo.<sup>6</sup> Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio extracelular II de HER2. Su mecanismo de acción es complementario al de trastuzumab, inhibiendo la dimerización HER2-HER3 dependiente de ligando y reduciendo la señalización a través de vías intracelulares como PI3K/AKT.<sup>7</sup> Hoy en día, la asociación quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab son la combinación de elección en primera línea de tratamiento en esta población de pacientes en la práctica clínica diaria.<sup>8</sup>

El impacto positivo del bloqueo del HER-2 llevo al estudio de nuevos agentes de tratamiento que continúen con el bloqueo del receptor en segunda línea de manejo. Lapatinib es un inhibidor dual de la tirosina quinasa (ITK) que se dirige tanto a EGFR como a HER2, inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama que sobreexpresan HER2 en cultivo y en xenoinjertos tumorales. Los estudios in vitro demostraron que lapatinib inhibe la activación de las tres vías de señalización descendentes MAPK, PI3K-AKT y PLCg; a través de la disminución de la fosforilación de los receptores diana y las

review. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Jan;19(1):40-50. PMID: 33493147.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. Breast. 2014 Apr;23(2):128-136. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.011. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24360619; PMCID: PMC4466908.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, Loi S, Piccart-Gebhart MJ. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):273-282. doi: 10.1093/annonc/mds328. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22910839.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Keating GM. Pertuzumab: in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Drugs. 2012 Feb 12;72(3):353-60. doi: 10.2165/11209000-0000000000-00000. PMID: 22316351.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra JL, Pedersen K, Smith DJ, Landolfi S, Ramon y Cajal S, Arribas J, Baselga J. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene. 2009 Feb 12;28(6):803-14. doi: 10.1038/onc.2008.432. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19060928.



| Revisión Rápida Nº 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | N° 002-2022   |
|--|------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: <b>2022</b>     | Versión: V.01 |

proteínas Raf, ERK, AKT y PLCγ1.<sup>10</sup>

El objetivo de esta evaluación sanitaria es determina la seguridad y eficacia de lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 luego de la progresión a una primera línea con trastuzumab asociada a quimioterapia.

#### **VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

## a. Guías de práctica clínica

Guía de la sociedad europea de oncología médica (ESMO)

"ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer" <sup>11</sup> sugiere la terapia con lapatinib a partir de tercera línea, preferiblemente en combinación con capecitabine, trastuzumab o terapia hormonal [IIC].

Guía "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN)

La guía "NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 1. 2022" sugiere el uso de lapatinib en los siguientes escenarios:

Lapatinib asociado a capecitabina y Lapatinib asociado a trastuzumab son recomendados en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo como opción en líneas subsecuentes [IIA].

Lapatinib asociado a un inhibidor de aromatasa es recomendado en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positive RH (+) en mujeres postmenopáusicas y en premenopáusicas con terapia de supresión ovárica como opción en líneas subsecuentes [IIA].

• Guia "The National Institute for Health and Care Excellence" (NICE)

"NICE. Managing advanced breast cancer, 2021"<sup>13</sup> sugiere el empleo de lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo que expresa HER-2.

• Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología.

La guía nacional de la Sociedad Peruana de Cancerología "Diagnóstico y tratamiento

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Segovia-Mendoza M, González-González ME, Barrera D, Díaz L, García-Becerra R. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. Am J Cancer Res. 2015 Aug 15;5(9):2531-61. PMID: 26609467; PMCID: PMC4633889.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October, 2021.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October, 2021.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> NICE. Managing advanced breast cancer. September, 2021.



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b>          | R N° 002-2022 |
|--|---------------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · |               |

del cáncer de mama HER2+"14, publicada el 2020 recomienda el tratamiento endocrino más trastuzumab o lapatinib en casos seleccionados de pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo, presentando una calidad de evidencia alta.

# b. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

| ESTUDIO  | METODOLOGIA  | RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO<br>PRIMARIO   |
|--|--|---|
| Lapatinib and HER2<br>status: results of a<br>meta-analysis of<br>randomized phase III<br>trials in metastatic<br>breast cancer. Cancer<br>Treat Rev. 2010<br>Aug;36(5):410-5.15 | Revisión sistemática/metaanálisis, incluyo datos publicados de ensayos clínicos aleatorios de MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Reuniones anuales de ASCO, Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, Reuniones Anuales de SABCS, Simposio de San Antonio sobre el cáncer de mama (desde el 1 de enero del 2001).  | El HR para la SLP con lapatinib fue de 0.69 en pacientes con enfermedad avanzada con HER2 positivo.  Lapatinib mejoro estadísticamente la SG en los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo (HR 0.76, IC 95%, 0.60-0.96, p<0.02).  Lapatinib se asoció a un incremento del 64% del OR de desarrollar un EAS (p = 0.003).  Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, rash, artralgia y fatiga. |
| Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2- positive metastatic breast cancer: A systematic review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;56(2):72-80.16                    | Revisión sistemática a través del uso de palabras clave ("HER2-positive" en combinación con "breast cancer" o "lapatinib" o "capecitabine" o "progression free survival" o "overall survival" en 5 bases de datos electrónicas (OVID MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS y CINAHL) de ensayos en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron con trastuzumab/Qt (desde enero del 2010 hasta abril de 2017). | La combinación lapatinib-capecitabina extendió la SG (37.6-108.7 semanas) y la SLP (21.1-30 semanas).  La combinación lapatinib-capecitabina fue relativamente bien tolerada, presentando efectos secundarios de bajo grado: Eritrodisestesia palmar-plantar, diarrea, erupción cutánea, anorexia, fatiga y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.                                  |

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. An. Fac. med. vol.81 no.4 Lima oct./dic 2020. http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i4.18839.





| Revisión Rápida Nº 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | N° 002-2022   |
|--|------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022            | Versión: V.01 |

A Systematic Review and Meta-analysis of the Combination of Vinorelbine and Lapatinib in Patients With Her2-positive Metastatic Breast Cancer. Anticancer Res. 2019 Jul;39(7):3295-3301<sup>17</sup>

Revisión sistemática/Metaanálisis utilizando los términos "lapatinib", "vinorelbine" y "metastatic breast cancer" Medline/Pubmed database. **EMBASE** (Excerpta Medica) database y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Los estudios clínicos incluyeron pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 + que recibieron lapatinib-vinorelbine en cualquier línea de tratamiento, evaluando SG, SLP y TR.

La combinación lapatinib-vinorelbine alcanzo una TR del 24.4%.

La combinación lapatinib-vinorelbine obtuvo una SG de 20.1 meses y una SLP de 5.4 meses.

Las toxicidades grado 3-4 más comúnmente reportada fueron: astenia/fatiga (4.1 %), neutropenia (32.58 %), neutropenia/infección febril (5.5 %), leucopenia (7.1 %), anemia (1.98 %), neuropatía periférica (1.9 %), náuseas (5.4%), diarrea (8.54%), erupción cutánea (1.16%), dolor (3.64%), mucositis (4,24%).

Amir y colaboradores<sup>15</sup> publicaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia de combinar lapatinib con quimioterapia o terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama metastásico. Incluyeron los datos publicados de ensayos clínicos aleatorios encontrados en MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Reuniones anuales de ASCO, Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, Reuniones Anuales de SABCS, San Antonio Simposio sobre el cáncer de mama; desde el 1 de enero del 2001. Los ensayos aleatorizados incluidos tenían pacientes con cáncer de mama metastásico de cualquier edad, status menopaúsico, status de receptores hormonales o de su expresión HER-2. Estas pacientes recibieron quimioterapia o terapia endocrina con aleatorización a lapatinib como primer brazo de estudio y no recibir lapatinib ni placebo como opción de segundo brazo de estudio. Se extrajeron los HR para la SLP y la SG y los Odds ratios (OR) de las TR, los eventos adversos graves (EAG) y la necesidad de interrupción. Las estimaciones agrupadas se calcularon utilizando modelos de efectos aleatorios y de varianza inversa.

La revisión sistemática incluyo 03 ensayos clínicos aleatorizados donde incluyeron 2264 pacientes. El 31% de la población tenía status HER-2 positivo. Dentro de los estudios incluidos, Geyer y Cameron evaluaron el régimen lapatinib-capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia (n=399). Johnston evaluó la combinación lapatinib-letrozol en primera línea de pacientes con cáncer de mama postmenopáusicos HER-2 positivo con expresión de receptores hormonales, mientras que Di Leo evaluo lapatinib-quimioterapia en primera línea de terapia en cáncer de mama avanzado. Los HR de los estudios con pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo tiene un rango entre 0.55-0.90 y alcanzaron significancia estadística en 2 de ellos. El HR para la SLP con lapatinib fue de 0.69 en pacientes con enfermedad avanzada con HER2 positivo, alcanzando una

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Amir E, Ocaña A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2010 Aug;36(5):410-5. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.012. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100635.



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | N° 002-2022   |
|--|------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022            | Versión: V.01 |

reducción significativa del riesgo de progresión del 39% (p<0.00001), mientras que no hubo mejoría en la SLP (HR 0.98, IC 95% 0.80–1.19) para los pacientes con HER2 negativo. De manera similar, la SG mejoró en pacientes con HER2 positivo (HR 0.76, IC 95% 0.60-0.96), pero no en pacientes sin expresión del HER2 (HR 0.89, IC 95% 0.65-1.21). Con respecto a SG, los valores de HR presentaron un rango desde 0.74-0.78 en la población con HER-2 positivo y 0.89 en la población HER-2 negativo, aunque ninguno alcanzo significancia estadística. El análisis estadístico revelo que la administración de lapatinib mejoro estadísticamente la SG en los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo (HR 0.76, IC 95%, 0.60-0.96, p<0.02). Sin embargo, no se reportó beneficio en SG en las pacientes sin expresión HER-2 (HR 0.89, IC 0.65-1.21, p=0.46).

La prevalencia de eventos adversos severos estuvo disponible en 2 estudios y se calculó de la data presentada en el tercer estudio. El OR de los eventos adversos severos (EAS) presentaron un rango de 1.09-2.00. Los pacientes que recibieron lapatinib se asociaron a un incremento del OR del 64% de desarrollar un EAS en comparación de los pacientes que no fueron tratados con lapatinib (p = 0.003). Los OR para descontinuación de terapia presentaron un rango de 1.02-3.94 con un OR de 2.28 (p = 0.04) para toda la población estudiada. Un análisis de sensibilidad determinó que no hubo asociación significativa entre los EAS y la discontinuación del tratamiento por toxicidad con respecto a la asociación de lapatinib con terapia endocrina en comparación con su asociación con quimioterapia. Lapatinib no aumento significativamente la toxicidad de la terapia sistémica. Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, rash, artralgia y fatiga.

Este estudio presenta limitaciones. La heterogeneidad de las poblaciones incluidas en el metaanálisis puede haber afectado los resultados finales. Sin embargo, los estudios incluidos tuvieron un diseño similar y evaluaron los mismos objetivos. Los modelos de efectos randomizados y los análisis de sensibilidad limitaron que la heterogeneidad afecte sustancialmente los resultados.

Madden y colaboradores<sup>16</sup> realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia de la asociación lapatinib con capecitabina en comparación con la monoterapia con capecitabina y otros agentes, como vinorelbina y TDM1; para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con HER2 positivo después de la progresión con una terapia que incluyo trastuzumab. La búsqueda sistemática se realizó utilizando palabras clave ("HER2-positive" en combinación con "breast cancer" o "lapatinib" o "capecitabine" o "progression free survival" o "overall survival" en 5 bases de datos electrónicas (OVID MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS y CINAHL) de ensayos en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron con trastuzumab durante el periodo enero del 2010 hasta abril de 2017. Los estudios donde lapatinib y capecitabina fueron usados como segunda línea en pacientes que habían sido tratados previamente con trastuzumab asociado a quimioterapia (taxanos o antraciclinas) y progresaron al esquema usado, incluyendo a los estudios que evaluaron lapatinib-capecitabina como brazo único y los que compararon lapainib-capecitabina con otros agentes de tratamiento. Los objetivos de interés de esta revisión fue la SG v la SLP.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;56(2):72-80. doi: 10.5414/CP203123. PMID: 29231164.



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | N° 002-2022   |
|--|------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022            | Versión: V.01 |

Se identificaron un total de 50 estudios; solo 6 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados. Se incluyeron finalmente 293 pacientes, quienes tenían un rango de edad entre 22-77 años con diagnóstico de cáncer de mama HER positivo localmente avanzado o metastásico. La combinación lapatinib-capecitabina extendió la SG (37.6-108.7 semanas) y la SLP (21.1-30 semanas) en todos los estudios. Las variaciones en la mejora de SLP y SG se deben al tiempo de inicio de tratamiento y a la respuesta previa al tratamiento con trastuzumab y a otros agentes. Un ensayo clínico randomizado comparo directamente la combinación lapattinib-capecitabina con trastuzumab entamzina (TDM-1), determinando que TDM-1 podría ser superior. Un análisis posterior determinó que lapatinib-capecitabina alcanzo una mSLP de 25.45 semanas mientras que los pacientes que recibieron TDM-1 alcanzaron 41.6 semanas, con diferencia estadística entre los resultados obtenidos en ambos grupos. El ensayo fase III EMILIA (incluido en el análisis) comparo la combinación lapatinib-capecitabina con TDM-1 en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo que previamente progresaron a un tratamiento con trastuzumab y un taxano. El grupo lapatinib-capecitabina alcanzo una mSG de 108.7 semanas y un mSLP de 27.7 semanas mientras que el grupo TDM-1 alcanzando una mSG de 133.9 semanas y una mSLP de 41.6 semanas. La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue más frecuente con la combinación lapatinib-capecitabina (57% vs 40.8%). Los eventos adversos más frecuentemente reportados lapatinib-capecitabina con fueron diarrea y eritrodisestesia palmo-plantar. Janni y colaboradores evaluaron la eficacia de la combinación lapatinibcapecitabina comparándolo con lapatinib-vinorelbine en un estudio fase II. La mSG obtenida por lapatinib-capecitabina fue de 105 semanas, mientras que lapatinibvinorelbine obtuvo 84 semanas. La mSLP obtenida fue de 26.9 semanas en ambos brazos. La seguridad fue similar en ambos brazos. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue neutropenia con la combinación lapatinib-vinorelbine y eritrodisestesia palmo-plantar con la combinación lapatinib-capecitabina. La mSG fue de 64.4 semanas para los pacientes sin metástasis cerebrales y 48.9 semanas para los pacientes con metástasis cerebral. La mSLP fue de 19.4 semanas en pacientes sin metástasis cerebrales y de 18.7 semanas en pacientes con metástasis cerebrales. 107 pacientes abandonaron el tratamiento durante el estudio, principalmente debido a la progresión de enfermedad (n=86). En general, la combinación lapatinib-capecitabina fue relativamente bien tolerada, presentando efectos secundarios de bajo grado que incluyen eritrodisestesia palmar-plantar, diarrea, erupción cutánea, anorexia, fatiga y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El estudio presenta limitaciones, 4 de los estudios seleccionados presentaron sesgo de selección y 3 estudios presentaron sesgo de detección. Ninguno de los estudios llevo a cabo un cegamiento de los pacientes, así como del personal participante. No se permitió determinar sesgo de deserción en 3 estudios. En general, luego de un análisis de diseño metodológico, confusores, cegamiento y métodos de colección de cada estudio, se determinó que el nivel de calidad de cada ensayo clínico incluido fue bajo. Además, debido a la pequeña cantidad de estudios incluidos, no se logró realiza un metaanálisis.

Stravodimou y colaboradores<sup>17</sup> publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis de series prospectivas de la combinación vinorelbina-lapatinib para determinar su eficacia

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Stravodimou A, Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Combination of Vinorelbine and Lapatinib in Patients With Her2-positive Metastatic Breast Cancer. Anticancer Res. 2019 Jul;39(7):3295-3301.



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia |                   | N° 002-2022   |
|--|-------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022 | Versión: V.01 |

y seguridad en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Se realizo una revisión sistemática utilizando los términos "lapatinib", "vinorelbine" y "metastatic breast cancer" en Medline/Pubmed database, EMBASE (Excerpta Medica) database y Cochrane Central Register of Controlled Trials. Los estudios clínicos incluidos presentaban pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo que recibieron una combinación de lapatinib-vinorelbine en cualquier línea de tratamiento y fueron evaluados según su eficacia con respecto a SG, SLP y TR.

07 ensayos prospectivos fueron finalmente incluidos con 235 pacientes evaluables. El 93% tenía un ECOG 0-1, el 55.2% no recibió tratamiento, el 26.1% recibió 1 línea de tratamiento, el 9.4% recibió 2 líneas previas, el 5.9% recibió 3 líneas previas y el 3.4% fue tratado con más de 3 líneas diferentes de terapia. Los pacientes que habían sido previamente tratados, 61.4% recibió antraciclinas, 43.9% taxanos, 100% capecitabina y 63.1% trastuzumab. El 35.6% presento más de 2 órganos comprometidos y el 64.4% compromiso visceral. Las estimaciones agrupadas de TR fue del 24.4%; además, la SG fue del 20.1 meses y la SLP de 5.4 meses. Las toxicidades grado 3-4 más comúnmente reportada fue astenia/fatiga (4.1 %), neutropenia (32.58 %), neutropenia/infección febril (5.5 %), leucopenia (7.1 %), anemia (1.98 %), neuropatía periférica (1.9 %), náuseas (5.4%), diarrea (8.54%), erupción cutánea (1.16%), dolor (3.64%), mucositis (4.24%).

El riesgo de sesgo estimado fue intermedio-alto debido a que 5 de los estudios incluidos eran no randomizados con diseño de etiqueta abierta y los 2 estudios restantes eran randomizados, pero también con diseño de etiqueta abierta. La heterogeneidad puede haber afectado los resultados finales del estudio. La heterogeneidad entre los estudios utilizados para determinar la SLP fue alta (Q=15.9, p=0.01, I2=62.5) mientras que la heterogeneidad entre los ensayos usados para calcular la SG fue intermedia (Q=6.94, p=0.13, I2=42.3). Con especto a la TR, el metaanálisis también reporto una alta heterogeneidad entre los estudios, con un Q = 14.72 (p = 0.02) y I2 de 59.2, por lo cual un modelo de efecto-randomizado fue utilizado, estimando finalmente la TR de 24.4% (IC 95% = 14.39-34.42%).

Gui X y colaboradores<sup>18</sup> publicaron recientemente un estudio del mundo real con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del tratamiento basado en lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER2 positivo. 92 pacientes con cáncer de mama avanzado con HER2 positivo fueron incluidos quienes recibieron un régimen basado en lapatinib (78 de las cuales habían sido tratadas previamente con trastuzumab). La mSLP fue de 5.8 meses y la mOS fue de 21.5 meses, con una TR del 21.7%. La tasa de control de enfermedad fue del 87% y la tasa de beneficio clínico fue del 47.8%.

El beneficio con un régimen basado en lapatinib fue más notorio en primeras líneas de terapia. En los pacientes que recibieron un régimen basado en lapatinib como tratamiento de primera, segunda y tercera línea/posterior, la mSLP fue de 10.4, 5.2 y 5.1 meses (P=0.048), la mSG fue de 32.9, 29.1 y 13.0 meses (P< 0.001), la TR fue 38.9%, 23.3% y 13.6%, y la tasa de control de enfermedad fue 100%, 83.3% y 84.1%; respectivamente. Parece que los pacientes que presentaron sensibilidad al tratamiento basado en trastuzumab en primera línea fueron los más beneficiados en este reporte.

<sup>18</sup> Gui X, Li H, Yan Y, Zhang R. Efficacy of lapatinib combined with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in a real-world study. Oncol Lett. 2020 Dec;20(6):378.



| Revisión Rápida Nº 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR</b> | N° 002-2022   |
|--|------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) Elaboración: 2022   |                              | Versión: V.01 |

En los pacientes resistentes a trastuzumab (n=71) y sensibles a trastuzumab (n=21), la mSLP fue de 5.2 y 9.1 meses (P=0.032); mientras que la mSG fue 21.4 y 44.3 meses (P=0,003), respectivamente. Con respecto al agente citotóxico que acompaño a lapatinib (n=68), la mSLP con lapatinib-capecitabina (n=38) fue de 8.1 meses, en comparación con los 5.1 meses con lapatinib-otros agentes citotóxicos (n=30; p=0.005). La mSLP de 14 pacientes que presentaban metástasis cerebrales fue de 8.4 meses, con una TR del 35.7% y una tasa de control de enfermedad del 85.7%. Se observó un número limitado de eventos adversos con la combinación de lapatinib-capecitabina. Los más frecuentemente reportados fueron: diarrea, rash y síndrome mano-pie. Solo 2 pacientes presentaron eventos adversos grado 3 y 12 pacientes ameritaron reducción de dosis.

#### VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Lapatinib como solución inyectable se encuentra disponible en el Perú, es distribuido por laboratorio NOVARTIS.

#### **VIII.RESUMEN DE COSTOS**

Si tenemos un paciente con diagnóstico de cáncer de mama EC IV con sobre expresión/amplificación del HER-2, de 70 kilos con indicación médica de terapia con lapatinib, los precios serían los siguientes:

| Tecnología          | Costo<br>Unitario | Dosis         | Costo mensual por paciente | Costo anual por paciente | Precio total<br>anual    |
|---------------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Lapatinib<br>250 mg | S/. 43.18         | 1250 mg / dia | S/. 6,477                  | S/. 77,724               | S/. 233,172 –<br>310,896 |

<sup>\*</sup>Todos los precios fueron obtenidos en Farmacia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

# IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

#### a. AGENCIAS REGULADORAS

|                             | FDA                   | EMA   | DIGEMID           |
|-----------------------------|-----------------------|---|-------------------|
| Lapatinib-<br>Quimioterapia | tratamiento en cáncer | Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama EC IV con expresión HER-2 (junio, | Sanitario Vigente |

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Disponible: <a href="http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto">http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto</a>



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 002-2022</b> |                      |
|--|--|----------------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                        | Versión: <b>V.01</b> |
|  |  |                      |

| progresado a terapia                | 2008).20 |  |
|-------------------------------------|----------|--|
| previa (marzo, 2007). <sup>19</sup> |          |  |

## X.DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en nuestro país. Diversos estudios han evaluado agentes que potencialmente puedan impactar positivamente en la evolución de las pacientes con cáncer de mama. Lapatinib es un inhibidor dual de la tirosina quinasa (ITK) que se dirige tanto a EGFR como a HER2, inhibiendo el crecimiento de células de cáncer de mama avanzado HER-2 positivo. FDA y EMA aprobaron el empleo de lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivos y en la actualidad, las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (ASCO, ESMO, NICE) sugieren el uso de lapatinib como parte del arsenal terapéutico en pacientes seleccionados con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo. Nuestra búsqueda sistemática realizada en pubmed encontró 535 artículos, de los cuales se identificaron 3 estudios de interés.

Amir<sup>15</sup> publico una revisión sistemática/metaanálisis donde reporto que el añadir lapatinib al tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo mejoro significativamente la SLP (HR 0.69) y la SG (HR 0.76, IC 95%, 0.60-0.96, p<0.02). Lapatinib se asoció a un incremento del 64% del OR de desarrollar un evento adverso severo (p = 0.003). Los eventos adversos más frecuentes registrados fueron diarrea, rash, artralgia y fatiga. Los estudios incluidos tuvieron un diseño similar y evaluaron los mismos objetivos. Los modelos de efectos randomizados y los análisis de sensibilidad limitaron que la heterogeneidad de las poblaciones incluidas afecte sustancialmente los resultados. Madden<sup>16</sup> publico una revisión sistemática demostrando que la combinación lapatinib-capecitabina extendió la SG (37.6-108.7 semanas) y la SLP (21.1-30 semanas) en las pacientes con cáncer de mama avanzada HER-2 positivo que progresaron a una primera línea con trastuzumab-quimioterapia. La combinación lapatinib-capecitabina fue relativamente bien tolerada, presentando efectos secundarios, por lo general, de bajo grado: eritrodisestesia palmar-plantar, diarrea, erupción cutánea, anorexia y fatiga. La combinación lapatinib-capecitabina fue comparada con lapatinib-vinorelbine en un estudio fase II incluido. La mSG obtenida por lapatinib-capecitabina fue superior (105 semanas vs 84 semanas). La mSLP y la toxicidad obtenida fueron similares en ambos brazos. Esta última revisión presento limitaciones. El diseño metodológico y los sesgos presentados por los estudios incluido dentro de la revisión sistemática le dieron un nivel de calidad bajo para cada ensavo clínico. A pesar de las limitaciones descritas, la combinación lapatinib-capecitabina es un régimen eficaz y seguro en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo.

Stravodimou<sup>17</sup> publicó recientemente una revisión sistemática/metaanálisis donde evaluó la eficacia y seguridad de la combinación lapatinib-vinorelbine en diferentes líneas de tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo. Lapatinib-vinorelbine alcanzo una TR del 24.4%, SG de 20.1 meses y SLP de 5.4 meses.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Disponible en: https://www.drugs.com/history/tykerb.html

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Disponible en: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tyverb-h-c-000795-ii-0051-epar-assessment-report-variation en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tyverb-h-c-000795-ii-0051-epar-assessment-report-variation en.pdf</a>



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |               |
|--|-----------------------------------|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                 | Versión: V.01 |

Más del 18% de la población fue tratada con dos a más líneas de terapia. Las toxicidades grado 3-4 más comúnmente reportada fueron: neutropenia (32.58%), diarrea (8.54%), leucopenia (7.1%), neutropenia/infección febril (5.5%), náuseas (5.4%). Sin embargo, la heterogeneidad puede haber afectado los resultados finales del estudio. La heterogeneidad entre los estudios utilizados para determinar la SLP fue alta (Q=15.9, p=0.01, I2=62.5) mientras que la heterogeneidad entre los ensayos usados para calcular la SG fue intermedia (Q=6.94, p=0.13, 12=42.3). El riesgo de sesgo estimado fue intermedio-alto debido a que la mayoría de estudios incluidos no eran randomizados y tenían un diseño de etiqueta abierta. A pesar de las limitaciones de la publicación, el régimen lapatinib-vinorelbina puede servir como una opción para pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 previamente tratadas. Gui publicó un estudio del mundo real, donde se reporta un beneficio en sobrevida con el empleo de la combinación lapatinib-quimioterapia en diferentes líneas de terapia de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo. Si bien la cantidad de pacientes incluidos fue pequeña, la mSLP obtenida en segunda y tercera línea fue similar, aunque la mSG si fue notoriamente inferior en tercera línea en comparación a la obtenida al usar lapatinib en primera o segunda línea. La combinación que obtuvo el mejor resultado en SLP fue con capecitabina (8.1 meses). La combinación demuestra presentar limitada toxicidad severa, tal cual se determina en las revisiones sistemáticas/metaanálisis descritos.

La experiencia del empleo de lapatinib-capecitabina en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas reporta que la combinación es segura. 32 pacientes recibieron lapatinib-capecitabina. Los pacientes tenían un rango de edad entre 31-70 años, 29 tenían ECOG 01 y 6 ECOG 02. Al momento de realizar la evaluación tomográfica se reportó que 2 pacientes alcanzaron respuesta parcial y 12 progresaron (12 pacientes no fueron evaluados). 19 pacientes presentaron eventos adversos, de los cuales solo 4 presentaron eventos adversos grado 3-4: neutropenia, síndrome manopie y emesis.<sup>22</sup>

La evidencia fue discutida en reunión interdisciplinaria de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria. Se determina que a pesar de que las limitaciones evidentes de las revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados por su calidad de evidencia y diseño metodológico, se determinó que la combinación lapatinib-capecitabina es eficaz y segura en los pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo que progresaron a una primera línea con trastuzumab-quimioterapia. La combinación lapatinib-vinorelbine también fue evaluada como opción, siendo eficaz y segura, aunque menos estudiada y con menor beneficio que la asociación lapatinib-capecitabina.

Se concluye que la combinación de lapatinib asociado a quimioterapia es segura y eficaz en pacientes con cáncer de mama avanzada con HER-2 positivo que progresaron a una primera línea con trastuzumab-quimioterapia.

#### **XI.CONCLUSIONES**

1. El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes diagnosticadas en nuestro país.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Presentación: Resultados de eficacia medicamentos no Pnume – Departamento de Oncología Médica (INEN). Fecha 31/8/2021. Elaborado por: Dirección de medicina. Departamento de Oncología Médica.



| Revisión Rápida N° 002-2022. Lapatinib asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab y quimioterapia | HER-2 que Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2022 |               |
|--|---|---------------|
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)   | Elaboración: 2022                           | Versión: V.01 |

- 2. El bloqueo del HER-2 impacta positivamente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo.
- 3. Lapatinib-capecitabina mejora significativamente la SLP y la SG en los pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo que han progresado a una primera línea de terapia con trastuzumab-quimioterapia.
- 4. Lapatinib-capecitabina es segura en los pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo que han progresado a una primera línea de terapia con trastuzumab-quimioterapia.
- 5. Lapatinib-vinorelbina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo previamente tratadas, aunque la evidencia de su uso es más limitada o la evidencia sugiere que es menos efectivo que la combinación lapatinib-capecitabina, puede ser una opción de terapia en pacientes seleccionados.