

LAPATINIB

Tractament del càncer de mama metastàtic refractari
Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 16/09/08

2.- SOL.LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVUACIÓ

Justificació de la sol.licitud: Nova indicació inclosa en la Guia Terapèutica de l'ICO

PER AL TRACTAMENT MÈDIC I RADIOTERÀPIC DEL CÀNCER DE MAMA

La part de la guia on està inclosa la indicació és dins del tractament del Càncer de mama metastàtic (CMM):

RECOMANACIÓ:

Es recomana tractar les pacients Her2+ amb malaltia metastàtica, que no hagin rebut tractament previ amb trastuzumab o que l'hagin finalitzat <1any, segons el següent algoritme de decisió:

- **Primera línia amb taxans:**
 - **1ª elecció:** Paclitaxel + trastuzumab (IIB)
 - **Alternatives:** Docetaxel + trastuzumab (IIB)
Considerar vinorelbina + trastuzumab (IIB)
- **Segona línia:** segons la primera
- **Si progressió** a 2 línies prèvies o progressió cerebral durant trastuzumab o progressió a trastuzumab durant l'adjuvència:
 - Capecitabina + lapatinib (IA)
- En cas de rebuig al tractament o toxicitat per QT, amb RH +:
 - en **postmenopàusiques:** IA en combinació amb trastuzumab
 - en **premenopàusiques:** TAM en combinació amb trastuzumab (consens d'experts)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Lapatinib

Nom comercial: Tyverb® (Tykerb® en EUA)

Laboratori: Glaxosmithkline

Grup terapèutic. Denominació: Inhibidors de la proteïna-cinasa

Codi ATC: L01XE07

Via d'administració: Oral

Tipus de dispensació: No determinada encara per la AEMPS.

Via de registre: Centralitzat en àmbit europeu per la EMEA.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat
Com 250 mg	150	-	16,917 €/com. (*)

* Cost actual per la via de medicament estranger

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Lapatinib és un inhibidor de la proteïna tirosina kinasa acoplada als receptors del factor de creixement epidèrmic EGFR (ErbB1) i HER2 (ErbB2). Actua sobre la component intra-cel·lular dels receptors abans indicats. Degut a això, i a diferència de trastuzumab, pot bloquejar la senyalització de receptors que han perdut o han mutat els seus dominis extracel·lulars i no presenta resistència creuada amb ell.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

EMEA: En combinació amb capecitabina, està indicat pel tractament de pacients amb càncer de mama avançat o metastàtic en que els tumors sobreexpressin ErbB2 (HER2). Les pacients han de tenir malaltia progressiva després de rebre tractament prèvi, que ha d'incloure antraciclina i taxans, així com tractament amb trastuzumab en malaltia metastàsica (EMEA, 10/06/2008)².

FDA: En combinació amb capecitabina, en càncer de mama avançada o metastàsica en els casos en que està sobre-expressat el receptor HER2 i que amb anterioritat han rebut quimioteràpia que incloïa una antraciclina, un taxà i trastuzumab (març de 2007)³ (**priority review**)

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

- Dosis:

Lapatinib 1.250 mg via oral (5 com) en una sola toma els dies 1–21, junt amb

Capecitabina, 2.000 mg/m²/dia via oral (dividit en dos dosis separades/12 h) els dies 1- 14, en un cicle que es repeteix cada 21 dies.

- Administració:

Lapatinib ha d'administrar-se com a mínim una hora abans o després dels menjars.

Capecitabina ha d'administrar-se dins dels 30 minuts després de menjar.

- Modificació de dosis:

a. Si toxicitat cardíaca

En pacients en els que es produeixi disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra ha de suspendre's el tractament. Transcorregudes dos setmanes de que el valor torni a la normalitat i si el pacient està asimptomàtica, pot reiniciar-se el tractament amb lapatinib, reduint la dosis a 1.000 mg/dia.

b. Alteració hepàtica

Si existeix alteració hepàtica greu (Child-Pugh classe C) ha de reduir-se la dosis de lapatinib a 750 mg/dia.

c. Administració concomitant de inductors potents del CYP3A4 (veure apartat 6.4.)

S'ha d'evitar la seva administració concomitant, però si és ineludible la dosis de lapatinib s'ha d'augmentar, en funció de la tolerància, des de 1.250 mg/dia fins 4.500 mg/dia, reduint-la en el moment en que deixi d'administrar-se l'inductor.

d. Administració concomitant de un inhibidor potent de CYP3A4.

S'ha d'evitar la seva administració concomitant, però si és ineludible la dosis de lapatinib ha de considerar-se una reducció de la dosis a 500 mg/dia. Després d'una setmana de la suspensió de l'inductor enzimàtic, ha d'augmentar-se la dosis de lapatinib a la dosis recomanada.

4.4 Farmacocinètica.

- Absorció: l'absorció de lapatinib després de la administració via oral es incompleta y variable. Els aliments augmenten la biodisponibilitat de lapatinib.
- Distribució: la unió a proteïnes plasmàtiques (albúmina i alfa-glicoproteïna) és del 99%. El volum aparent de distribució per lapatinib és elevat, el que indica que presetna una bona distribució als teixits. La concentració en estat d'equilibri s'assolaix entre els dies 6– 7 (administrant-se una dosis/dia).
- Metabolisme: es metabolitza àmpliament per via CYP3A4 i CYP3A5 en el fetge i en menor mesura per CYP2C19 i CYP2C8.
- Eliminació: s'excreta principalment a través de les femtes (27%, en un rang de 3% - 67%), sent l'eliminació renal del fàrmac inalterat un 2% de la dosis administrada. La vida mitja d'eliminació tras dosis repetides és de 24 h (14,2 h en dosis única).

No se han realitzat assaigs clínics per estudiar la influència d'edat, sexe o raça en la farmacocinètica de lapatinib.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'ICO.

En la Guia Terapèutica de l'ICO per al Tractament Mèdic i Radioteràpic del Càncer de Mama consta la taula següent on es comparen els diferents articles que donen suport a la utilització de quimioteràpia en 1^a, 2^a o 3er línies de CMM HER2+.

Taula. Estudis en càncer de mama metastàtic en pacients HER2+

Ref	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
	Slamon DJ. 2001. NEJM	Fase III	469	Paclitaxel+ Trastuzumab vs Paclitaxel	1 ^a	TP	6,9 vs 3 mesos p<0.001	OS	22.1 vs 18.4 mesos	
	Seidman AD, 2001. JCO	Fase II	95	Paclitaxel set + Trastuzumab	2 ^a , 3 ^a	RR	61.4% (4.5% CR, 56.8% PR)			Tractament actiu i ben tolerat.
	Burstein, 2001. JCO	Fase II	40	Vinorelbina + Trastuzumab	1 ^a , 2 ^a	RR	ORR 75% (57-89%)			Tractament actiu i ben tolerat
	Marty. 2005	Fase II	186	Docetaxel + Trastuzumab vs Docetaxel	1 ^a	RR	ORR 61% vs 34% CR 7% vs 2% PR 54% vs 32%	OS TP	31.2 vs 22.7 mesos p=0,0325 11.7 vs 6.1 mesos p=0.0001	D+T superior a D
	Geyer C. 2006. N Engl J Med	Fase III randomitzat	324	Lapa+Cape vs Cape	2 ^a , 3 ^a	PFS	8,4 vs 4,4 p<0,001 HR 0,49 (0,34-0,71)	OS	ns	No diferències en OS

D: docetaxel; T: trastuzumab; Lapa: lapatinib; Cape: capecitabina

PFS: supervivència lliure de progressió; OS: supervivència global; RR: taxa de resposta; TP: temps a la progressió; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; ORR: taxa de resposta global; HR: hazard ratio; ns: no significatiu

En CMM els criteris de decisió són venen definits pels tractaments que prèviament ha rebut els malats, incloent si ha rebut o no antraciclins i/o taxans, la expressió d'HER2+ i de receptors hormonals. En dones HER2+, com s'indica en la recomanació de la guia, la 2^a línia vindria definida segons la combinació de trastuzumab en la 1^a, però seria una alternativa que inclogui actuació en Her2. En aquest contexte, lapatinib s'inclou en la guia si progressió a 2 línies

prèvies o progressió cerebral durant trastuzumab o progressió a trastuzumab durant l'adjuvència.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

De la bibliografia trobada sobre lapatinib en CMM a través de la cerca en Medline (9/9/2008) i informe CEDER de autorització de la FDA i informe EPAR d'autorització de la EMEA es destacat pel seu anàlisi:

- Assaig pivotal fase III que compara l'administració de lapatinib més capecitabina oral amb capecitabina oral sola (EFG100151). Els resultats d'aquest assaig es presenten en tres publicacions:
 - Geyer et al.¹² (dades fins novembre 2005),
 - Cameron et al.¹³ (fins Abril 2006) y
 - Informe EPAR de la EMEA² (dades de supervivència fins setembre de 2007)
- Assaig fase II EGF105084 lapatinib en monoteràpia en malates amb CMM amb metastasis cerebrals recurrents

També s'ha trobat, però no s'analitzen en el present informe resums d'assaigs fase II amb lapatinib en monoteràpia o dins d'esquema de tractament amb altres agents (paclitaxel o capecitabina) en càncer de mama, un assaig en fase I en el que se estudia la farmacocinètica i l'eficàcia de lapatinib en pacients amb carcinomes metastàsics, i varies revisions/avaluacions de lapatinib en càncer de mama.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics

Assaig EGF100151

Informe EPAR de la EMEA² / Cameron et al., Br J Cancer 2008¹³ / Geyer et al., NEJM 2006¹² (anàlisi provisional).

Disseny: estudi fase III, aleatoritzat, no cec.

Nº de pacients: 399 en aleatorització 1:1.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup actiu: Lapatinib 1.250 mg/dia 1 hora abans o després de l'esmorzar de forma contínua amb capecitabina 2.000 mg/m² dividits en dos dosis els dies 1-14 d'un cicle de 21 dies.
- Grup control: capecitabina monoteràpia però a dosis de 2.500 mg/m².

Es va prohibir l'administració concomitant d'inductors o inhibidors del CYP3A4

El tractament es continuava fins progressió o toxicitat inacceptable.

Criteris d'inclusió: Dones amb càncer de mama avançat o metastàtic que sobreexpressen HER2 (IHC 2+ o FISH 3+), amb progressió de la malaltia després de tractament que inclogui una antraciclina i un taxà i trastuzumab (en monoteràpia o en combinació, administrat al menys durant 6 setmanes), estat funcional amb valors 0-1 en la escala ECOG*, fracció d'ejecció ventricular esquerra normal, esperança de vida de al menys 12 mesos, i funcions renal, hepàtica i hematològica normals.

Criteris d'exclusió: Tractament previ amb capecitabina (es permet tractament previ amb fluorouracil), pacients amb metastasis cerebrals que no estan estables clínicament després d'interrupció del tractament amb corticoids i anticonvulsivants al menys 3 mesos abans, pacients amb malaltia cardíaca o amb alteració de la absorció gastrointestinal.

Variable principal: Temps a la progressió

Variables secundàries: supervivència global, supervivència lliure de progressió, taxa resposta, qualitat de vida

Tipus d'anàlisi: Per intenció de tractar (ITT).

L'article de Geyer et al. presenta les dades fins l'anàlisi provisional planificat de 324 pacients aleatoritzats fins Novembre de 2005. Aquest anàlisi revela una millora significativa en el temps lliure de progressió i es va decidir parar el reclutament i oferir a les pacients amb monoteràpia el canvi de grup. Cameron et al. Presenten ja les dades fins el moment en que es produeix l'oferiment de canvi de grup (399 pacients avaluats fins Abril de 2006). Finalment, l'informe EPAR presenta un anàlisi de 408 pacients, actualitzat fins setembre de 2007.

Resultats d'eficàcia (fitxa tècnica², anàlisi fins setembre de 2007). Valoració independent

Variable avaluada en l'estudi	Lapatinib + Capecitabina (n=207)	Capecitabina (control) (n=201)	Diferència	P
Variable principal Temps fins progressió (setmanes)	27,1	18,6	8,5 HR 0,57	0,00013
Supervivència global (mesos)	17,3	15,4	1,9 HR=0,9	0,3 (n.s.)

Resultats d'eficàcia (Cameron et al.¹³, anàlisi fins abril 2006; veure en figura 1).

	Lapatinib + Capecitabina (n=198)	Capecitabina (control) (n=201)	Diferència	P
Supervivència global (mesos)	15,6	15,3	0,3 HR=0,78	0,177 (n.s.)
Variable principal Temps fins progressió (mesos)	6,2	4,3	1,9 HR=0,57	0,00013
Progressió SNC % (n)	2% (4)	6% (13)		0,045

Resultats d'eficàcia (Geyer et al.¹², 2006).

Variable avaluada en l'estudi	Lapatinib + Capecitabina (n=163)	Capecitabina (control) (n=161)	Diferència	P
Variable principal Temps fins progressió (mesos)	8,4	4,4	4,0 HR=0,51	<0,001
Supervivència global (mesos)	dades insuficients	dades insuficients	HR=0,95	0,72 (n.s.)
Taxa de resposta global	22%	14%	RAR 8%	0,09 (n.s.)

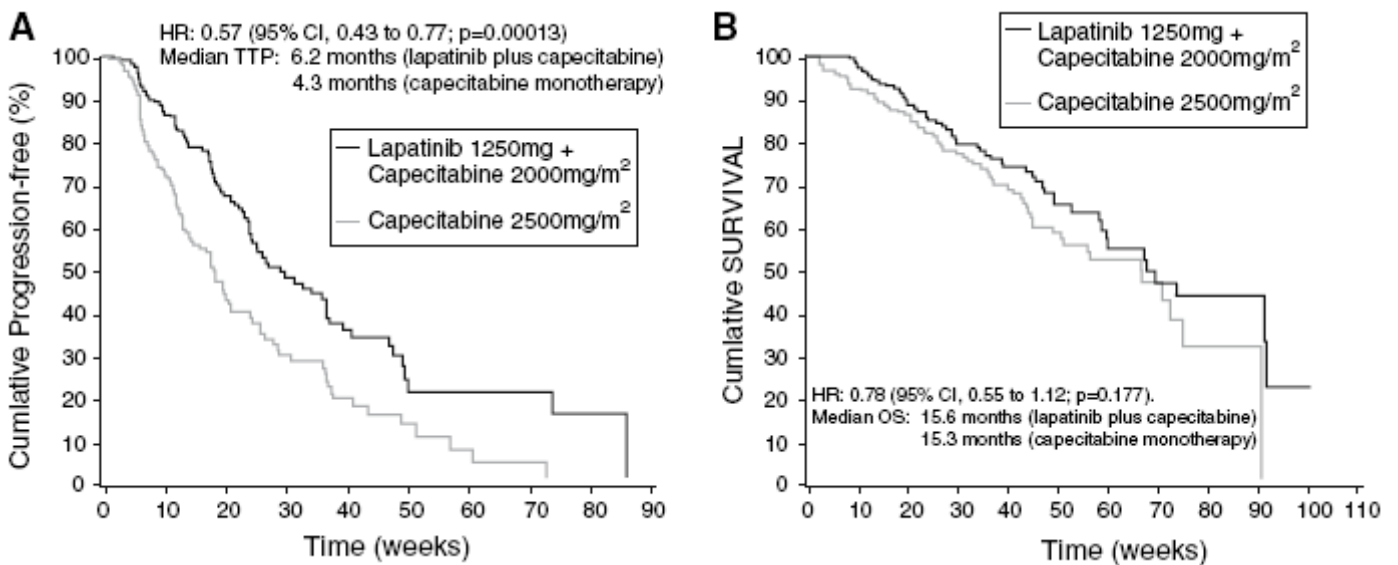


Figura 1. Supervivència (Cameron et al.¹³)

Assaig fase II EGF105084 lapatinib en monoteràpia en malalties amb CMM amb metàstasis cerebrals recurrents (Informe EPAR)

Disseny: assaig clínic fase II, amb una única branca, multicèntri.
Núm de pacients: 242

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de mama Her2+ amb metàstasis cerebrals recorrents que han rebut prèviament trastuzumab i irradiació cranial

Tractament grup actiu: lapatinib 750mg/12h. A la progressió amb monoteràpia podien continuar amb l'estudi d'extensió amb lapatinib+capecitabina.

Variable principal: supervivència lliure de progressió

Resultats : Supervivència lliure de progressió (setmanes) (IC95%)

Cohort lapatinib monoteràpia	9,3 (8,14-12,14)
Cohort lapatinib+capecitabina	15,8 (10,6-19,0)

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

- Validesa interna. Limitacions de disseny i/o comentaris:

L'estudio es obert, el que pot afectar al compliment, a la valoració de variables subjectives como la progressió. L'informe EPAR inclou una valoració per un comitè extern, cec al tractament. La variable utilitzada, temps a la progressió, és una variable intermitja i les dades en supervivència no mostren resultats significatius.

- Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica del hospital:

El comparador pot ser discutible ja que a les dones HER2+ difícilment es retira el tractament amb trastuzumab, sinó que es modifica el tractament quimioteràpic associat. Això faria que possibles comparadors per exemple fossin trastuzumab + vinorelbina o trastuzumab+capecitabina.

- Rellevància clínica dels resultats:

S'incrementa el temps a la progressió en 1,9 mesos, dada que es pot considerar clínicament significativa, però no es tradueix en un augment de la supervivència.

Zhou et al.¹⁴ analitza la evolució de la qualitat de vida en la població de l'anàlisi de Geyer et al.¹¹ i no s'observa diferències significatives, encara que l'estudi és obert i les malaltes coneixen si han rebut tractament actiu o control.

Les dades en malaltes amb metàstasis cerebrals recorrents tenen també un clar interès clínic, ja que la realitat ens indica que al ser trastuzumab un anticòs monoclonal i lògicament no creua barrera hematoencefàlica, un lloc habitual de progressió de les malaltes amb trastuzumab és el cervell.

5.3. Avaluació de fonts secundàries

- Protocols del MD Anderson Cancer Center (2/1/2008)⁴ indiquen, para pacients amb CMM Her2+ que han progressat amb trastuzumab, considerar lapatinib + capecitabina; la opció següent es quimioteràpia escollint entre capecitabina sola, vinorelbina o gemcitabina.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2.2008): dones amb CMM receptors hormonaals (RE i RP) i HER2+ que han progressat amb antraciclina, taxans i trastuzumab considerar lapatinib + capecitabina.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (por freqüència o gravetat)

- Els aconteixements adversos greus més importants relacionats amb el tractament amb lapatinib vna ser: disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra (1,3 - 2%), prolongació de l'interval QT i angina.

- Els aconeteixements adversos més freqüents (> 20% dels pacients) i de qualsevol grau relacionats amb el tractament inclouen: síndrome mà-peu, rash, trastorns gastrointestinals (com diarrea, nàusees i vòmits), anèmia, elevació d'enzims hepàtiques, hiperbilirrubinèmia,

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Referència
Geyer, Charles E. et alLapatinib plus capecitabine for HER2-Positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43

Variable de seguretat avaluada en l' estudi	Capecitabina (161)	Lapatinib +capecitabina (163)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
% de pacients que van presentar:					
-Síndrome mà-peu	49	49		1,00	
-Síndrome mà-peu grau III	7	12			
-Diarrea	60	39	20,3% (9- 31)	<0,001	5 (4 a 11)
-Inflamació de les mucoses	11	12		0,80	
-Inflam. de mucoses grado III	0	2			
-Rash	27	15	12,3% (3-21)	0,011	9 (5 a 30)
-Fatiga	18	27		0,06	
-Dispèpsia	11	3	7,7% (2-13)	0,014	14 (8 a 48)
-Nàusees	44	42		0,83	
-Vòmits	26	24		0,80	
-Estomatitis	15	12		0,57	
-Dolor abdominal	15	21		0,23	
-Pell seca	11	5		0,10	
-Astènia	6	12		0,11	
-Cefalea	9	13		0,34	
-Dolor en les extremitats	13	9		0,30	
-Dolor d'esquena	10	6		0,22	
-Anorèxia	15	20		0,37	
-Dispnea	11	7		0,24	

6.4. Precaucions

- Precaució en prolongació de l'interval QT i pacients en tractament previ amb antraciclins o trastuzumab (en teoria tots)
- Embaràs: categoria D, no s'ha d'utilitzar.
- Lactància: s'ha d'interrompre la lactància o el tractament, en funció de les necessitats.
- Insuficiència renal: no hi ha estudis encara que al eliminar-se menys del 2% per orina sembla que no s'afecti la eliminació.
- Insuficiència hepàtica: s'ha d'administrar amb precaució pel possible augment de la exposició a lapatinib. S'ha de considerar reducció de la dosis.
- Interaccions (veure 4.3.)
Inhibidors de CYP3A4 com atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina i voriconazol, poden augmentar les concentracions plasmàtiques de lapatinib. Però si és ineludible la dosis de lapatinib ha de considerar-se una reducció de la dosis a 500 mg/dia. Després d'una setmana de la suspensió de l'inductor enzimàtic, ha d'augmentar-se la dosis de lapatinib a la dosis recomanada.

Inductors de CYP3A4 com rifampicina, herba de San Joan, rifabutina, dexametasona, fenitoïna, carbamazepina, rifampicina i fenobarbital, poden reduir les concentracions plasmàtiques de lapatinib. S'ha d'evitar la seva administració concomitant, però si és ineludible la dosi de lapatinib s'ha d'augmentar, en funció de la tolerància, des de 1.250 mg/dia fins 4.500 mg/dia, reduint-la en el moment en que deixi d'administrar-se l'inductor.

- Interaccions medicament-aliment

L'administració de lapatinib amb menjars (greixos o no) dona lloc a un increment de la exposició i les concentracions plasmàtiques de lapatinib. Es recomana que se administri lapatinib com a mínim 1 h abans o després de la ingesta de aliments.

6.5. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i introducció d'un nou fàrmac

Pot produir-se un error per la diferent administració de lapatinib i capecitabina en relació amb els menjars (capecitabina a la mitja hora posterior a la ingesta d'aliments i lapatinib una hora abans o després dels menjars), i en l'inici i la finalització de capecitabina dins de cada cicle (dies 1-14 descansant del 15-21, i lapatinib s'administra tots els dies).

També s'ha de recordar que la dispensació segurament serà en escenaris diferents, ja que capecitabina és un fàrmac de diagnòstic hospitalari (DH) que es dispensa a oficines de farmàcia, i lapatinib previsiblement en l'àmbit dels hospital de la XHUP es dispensarà des dels serveis de farmàcia d'hospitals. A dia d'avui, com a fàrmac estranger el circuit és aquest.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost del tractament/dia i cost del tractament complert. Cost incremental.

Comparació de costos del tractament avaluat en front altres alternatives				
	Medicament			
	Capecitabina	Vinorelbina	Lapatinib +capecitabina	Trastuzumab (T) +vinorelbina
Preu unitari (€)	Capecitabina 500 mg: PVP+IVA: 3,37€	Vinorelbina 50 mg vial: PVL+IVA: 53,48€	Lapatinib 250 mg: Preu estranger: 16,917€ Capecitabina 500 mg: PVP+IVA: 3,37€	Trastuzumab 150mg vial PVL + IVA 620,39€ Vinorelbina 50 mg vial: PVL+IVA: 53,48€
Posologia (per 1,6 m ² de superfície corporal o 60kg pes)	1.250 mg/m ² /12 h (2.000 mg) 14 dies, cada 21 dies Nº de cicles: 6,2 (4,3 mesos TTP)	25-30 mg/m ² , 1 cop per setmana Nº de dosis: 26,5 setmanes (TTP 6,2 mesos; a	Lapatinib 1.250 mg los dies 1-21, capecitabina, 1.000 mg/m ² /12h (1500mg) dies1-14, cada 21 dies. Nº de cicles: 8,8 (6,2 mesos TTP)	T dosis càrrega 8mg/kg i dosis manteniment 6mg/kg/21 dies Vinorelbina 25mg/m2/setmana Nº cicles c/21 dies: 9,5 cicles (TTP 7,1 mesos)(22)
Cost del tractament *	2.340 €	1.061 €	Capecitabina: 3.736 € Lapatinib: 13.804 € Total: 17.540 €	T dosis càrrega x 1 cicles = 1985€ T dosis manteniment 1489€/21 dies x 27,4 set= 13.599€ Vinorelbina: 1.215€ Total: 16.799€
Costos associats		Equips d'administració, sèrums, cost de personal en hospital de dia i farmàcia		Equips d'administració, sèrums, cost de personal en hospital de dia i farmàcia
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència	Referència	- 619 € (sense considerar costos associats)	Vs Capecitabina + 15.200 € Vs Trastu+vinorelbina 741€ (sense considerar costos associats)	

*Citostàtics i trastuzumab càlcul amb preu €/mg amb PVL+IVA. Capecitabina, per ser DH, preu en PVP+IVA.

S'ha de considerar que els costos de la capecitabina no els suporta l'hospital ja que es dispensa per les oficines de farmàcia al ser un fàrmac de diagnòstic hospitalari (DH). Si es tingués només en compte els costos per l'hospital el cost incremental pel centre seria 13.804€.

7.2.a-Cost/Eficàcia Incremental (CEI). Dades pròpies.

Cost/Eficàcia Incremental (CEI)							
Variables contínues							
Referència	Tipus de resultat	VARIABLE avaluada	Lapatinib+ capecitabina	Capecitabina	Diferència de eficàcia	Cost incremental	CEI (IC95%)
Cameron et al.¹³	Intermig	Temps fins progressió	17,3 mesos	15,4 mesos	1,9 meses	15.200 €	8.000 €/ mes adicional sense progressió (96.000 €/12 mesos)

7.2.b-Cost/eficàcia incremental estudis publicats

No s'han publicats estudis..

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Lapatinib (Tyverb[®]). Ficha técnica. European Public Assessment Report (EMA). Disponible en <http://www.emea.eu.int>
2. Lapatinib (Tykerb[®]). Label information (FDA), 20/8/2007. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>
3. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
4. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
5. NCCN
6. Ames F, et al. Breast Cancer – Invasive. Clinical effectiveness V8 2/1/2008. MD Anderson Cancer Center. Disponible en: <http://ut-ext01a.mdacc.tmc.edu/mda/cm/CWTGuide.nsf/LuHTML/Sidebar1?OpenDocument> [consultado el 8/7/2008].
7. Capecitabina (Xeloda[®]). Ficha técnica. European Public Assessment Report (EMA). Disponible en <http://www.emea.eu.int> [consultado el 8/7/2008].
8. Vinorelbina (Navelbine[®]). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es> [consultado el 8/7/2008].
9. Geyer CE et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 2733-43.
10. 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 Jan 11 [publicación on-line previa a la imprea, en prensa].
11. Lin N i cols. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1993.
12. Zhou X, Segreti A, Cella D, Cameron C, Geyer C, Amonkar M, et al. Effect of lapatinib plus capecitabine on quality of life compared to capecitabine alone in ErbB2-positive metastatic breast cancer: an exploratory analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl; abstr 9532). ASCO 2008. Disponible en: <http://breastca.asco.org> [consultado el 8/7/2008].
13. Iwata H et al. Phase II clinical study of lapatinib (GW572016) in patients with advanced or metastatic breast cancer [abstract no. 1091] *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 Suppl. 1:S68
14. Cameron D et al. Lapatinib plus capecitabine shows superior efficacy compared to capecitabine alone in patients with ERBB2 positive advanced or metastatic breast cancer initial biomarker data [abstract no. 2]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 Suppl. 1: S5.
15. Muss HB. Targeted therapy for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2783-2785.
16. Moy B i cols. Lapatinib; current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*. 2006; 11 (10): 1047-57.
17. Engel RH i cols. HER2-positive breast cancer current and future treatment strategies. *Drugs* 2007; 67 (9): 1326-1341.
18. Leo i cols. Lapatinib with paclitaxel compared to paclitaxel as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: a phase III randomized, double-blind study of 580 patients. *J Clin Oncol* 2007; 28: (18 Suppl): A1011.

19. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *New Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
20. Seidman A, Fornier M, Esteva F, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-2595.
21. Burstein H, Kuter I, Campos S, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2722-2730.
22. Montemurro F, Redana S, Nolè F, Donadio M, Jacomuzzi ME, Valabrega G, Viale G, Sapino A, Aglietta M. Vinorelbine-based salvage therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients progressing during trastuzumab-containing regimens: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2008; 24;8:209.
23. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II of the Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
24. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 Suppl 1: S5-S6.
25. NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2.2008).