

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Lapatinib

1. INFORMACIÓN GENERAL

Título del reporte: efectividad y seguridad de lapatinib (terapia anti-HER2) en cáncer de mama HER2 positivo

Autores: grupo desarrollador Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador declaró los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible Conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO 1: En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la quimioterapia citotóxica neoadyuvante?

Población	Pacientes con cáncer de mama HER2 +++ o FISH + en terapia neoadyuvante
Intervención	Quimioterapia más Trastuzumab Quimioterapia más Lapatinib Quimioterapia más Lapatinib y trastuzumab
Comparación	Quimioterapia
Resultados	Tasa de cirugía conservadora de la mama Tasa de respuesta patológica completa Tasa de respuesta clínica completa Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos grado 3 y 4

Pregunta en formato PICO 2: En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la terapia anti-HER2?

Población	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión
Intervención	Trastuzumab solo Lapatinib solo Trastuzumab más quimioterapia (citotóxica u hormonal) Lapatinib más quimioterapia (citotóxica u hormonal) Trastuzumab más lapatinib (citotóxica u hormonal)
Comparación	Quimioterapia (citotóxica, hormonal)
Resultados	Supervivencia Global Supervivencia libre de progresión Toxicidad Grado 3 y 4

Conclusiones:

Cáncer de mama temprano y localmente avanzado:

- Efectividad: en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, lapatinib (terapia anti-HER2) en comparación con trastuzumab, ambos combinados con quimioterapia, no tienen diferencias en efectividad.
- Seguridad: en pacientes con cáncer de mama HER2 localmente avanzado, la terapia con lapatinib produce una mayor proporción de eventos adversos serios y mayor tasa de suspensión de la terapia. Los eventos adversos no hematológicos: diarrea y rash cutáneo se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lapatinib. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en falla cardíaca congestiva ni en reducción de la fracción de eyección por debajo del 50% o reducción de 10 puntos de la fracción de eyección basal.

Cáncer de mama metastásico o en progresión:

- Efectividad: Lapatinib en tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, en asociación con letrozol logra resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión, sin beneficio en supervivencia global a pesar de lograr mayores tasas de respuesta objetiva. Lapatinib en combinación con quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama en progresión que presentan sobre expresión del receptor HER2 muestra ventajas tanto en supervivencia global, como libre de progresión, al mismo tiempo las pacientes en terapia combinada con el agente biológico logra mejores tasas de estabilización
- Seguridad: los eventos adversos serios son más frecuentes en la terapia combinada de letrozol y lapatinib. La terapia con lapatinib muestra de una mayor proporción de eventos adversos serios que puede explicar la tasa de suspensión de la terapia.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Población afectada en Colombia: el comportamiento del cáncer de mama según estimaciones locales, durante el periodo 2002-2006, Colombia tuvo una tasa cruda de incidencia anual de 32.6 por 100.000 habitantes y una tasa cruda corregida de mortalidad anual de 9.5 por 100.000 muertes. Según datos reportados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC por su sigla en inglés), la incidencia anual estandarizada por edad es de 31.2 por 100.000 mujeres y la mortalidad de 10 por 100.000 muertes de mujeres. Actualmente, es el cáncer de mayor incidencia del sexo femenino con una mortalidad similar a la del cáncer de cérvix.

Definición y gravedad de la enfermedad: el cáncer de mama es un crecimiento anormal e incontrolable de las células mamarias usualmente como resultado de mutaciones en genes que controlan la proliferación y muerte celular. En la mayoría de los casos, estas mutaciones ocurren debido a eventos aún no plenamente entendidos con efectos acumulativos durante el tiempo de vida de la persona. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente los tejidos sanos vecinos así como enviar células tumorales a órganos a distancia, con una destrucción progresiva de los mismos. La disminución en las tasas de mortalidad en países desarrollados se explica por la introducción de los programas organizados de tamización y por importantes avances en el tratamiento de quimioterapia citotóxica y hormonoterapia. Este fenómeno no se ve reflejado de la misma forma en países en desarrollo con recursos limitados, en donde se ha incrementado la mortalidad, probablemente debido a la falta de programas de alto cubrimiento para la detección temprana.

Resumen de la evidencia

Efectividad de la quimioterapia citotóxica adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado: los siguientes son los resultados que presenta la GPC: "El GeparQuinto, GBG44 de Untch y cols., 2012 es un experimento clínico que comparó lapatinib con trastuzumab en el escenario de tratamiento neoadyuvante, administrados con esquema de quimioterapia basado en antraciclina-taxano. Ingresaron pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, HER 2 positivo. El tratamiento con lapatinib mostró menor tasa de respuesta patológica completa comparado con el grupo que recibió trastuzumab 22.7% y 30.3% respectivamente OR 0.68, IC 95% 0.47-0.97. El GeparQuinto, GBG 44 mostró mayor beneficio de trastuzumab en subgrupos con estadios T1 a T3, operables, tumores grado 3, tipo histológico ductal y receptor hormonal positivo. El no beneficio en estados localmente avanzados podría explicarse por ser un subgrupo más pequeño con limitaciones en tamaño de muestra para encontrar diferencias.

El estudio NeoALTTO, Baselga y cols., 2012, diseñado para comparar la combinación lapatinib más trastuzumab con trastuzumab reportó tasas de respuesta patológica completa de 51.3% y 29.5% respectivamente, OR ajustado 2.6, IC 95% 1.5-4.8; $p=0.001$. La terapia combinada lapatinib-trastuzumab mostró mayor beneficio que la terapia con trastuzumab para los desenlaces respuesta patológica completa locoregional, ganglio negativo y respuesta clínica antes de la quimioterapia; La otra comparación planeada en el estudio fue lapatinib solo con trastuzumab solo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el desenlace respuesta patológica completa ($p=0.34$), tampoco se observaron diferencias en los desenlaces ganglio negativo, respuesta patológica completa locoregional, tasa de respuesta clínica al momento de la cirugía ni en cirugía conservadora de la mama. En el análisis de subgrupos el beneficio de la terapia combinada fue mayor

en pacientes con tumores receptor de estrógenos negativos. Los desenlaces supervivencia global y libre de enfermedad serán objeto de futuras publicaciones y permitirán confirmar si existe beneficio de la terapia dual anti HER2 más allá del beneficio en la respuesta patológica completa ,que constituye un desenlace subrogado"

Seguridad: resultados del estudio: GeparQuinto, GBG44 de Untch y cols 2012: "la discontinuación de la terapia fue mayor en quienes recibían lapatinib 33.1% comparado con 14% en el grupo de trastuzumab. Los eventos adversos no hematológicos: diarrea y rash cutáneo se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lapatinib ($p < 0.001$), en contraste con mayor frecuencia de edema ($p = 0.006$) y disnea ($p = 0.02$) en pacientes tratados con trastuzumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en falla cardíaca congestiva ni en reducción de la fracción de eyección por debajo del 50% o reducción de 10 puntos de la fracción de eyección basal.

Resultados del estudio NeoALTTO, Baselga y cols., 2012, diseñado para comparar la combinación lapatinib más trastuzumab con trastuzumab: "la terapia combinada lapatinib-trastuzumab reportó tasas de discontinuación mayores por presencia de diarrea (21.5% vs 2%). No hubo diferencias en el desenlace alteración de la función hepática (9.9% vs 7.4%). Respecto a la presencia de eventos adversos, estos fueron más frecuentes en el grupo que recibió lapatinib: diarrea (23.4% vs 2%) y alteración de las pruebas de función hepática (17.5% vs 7.4%)

Efectividad de la terapia anti HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión:

"El lapatinib en tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, fue evaluado en asociación a letrozol por Jonhston y cols., 2009, encontraron que la adición de la terapia antiHER2 al tratamiento hormonal lograba resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión, HR 0.71 (IC 95% 0.53 – 0.96) a 1,8 años de seguimiento mediano, sin beneficio en supervivencia global, HR 0.74 (IC 95% 0.5 – 1.1), a pesar de lograr mayores tasas de respuesta objetiva OR 0.4 (IC 95% 0.2-0.9

"En el año 2010, con 3 estudios y 2264 pacientes Amir y cols., reportan un metanálisis que evaluó el efecto de la terapia con lapatinib asociada a quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico, llamativamente no se evaluaron solamente pacientes con sobreexpresión de HER2, sino también aquellas que no mostraban tal condición, encontrando que para este último grupo no existía ningún beneficio con la terapia, mientras que para las pacientes que si presentaban sobreexpresión del receptor HER2 se encontraba ventajas tanto en supervivencia global, HR 0,76 (IC 95% 0.6 – 0.96), como libre de progresión, HR 0.61 (IC 95% 0.5 – 0.74), al mismo tiempo se encontró que las pacientes en terapia combinada con el agente biológico lograba mejores tasas de estabilización de la enfermedad que las que no la recibían, OR 2,23 (IC 95% 1,57 – 3,18).

"Para las pacientes que presentan enfermedad progresiva a pesar de recibir trastuzumab se ha considerado el cambio de terapia blanco basados en los resultados de dos estudios, en el primero de ellos publicado por Cameron y cols., 2008 (64), se evaluó el beneficio de adicionar lapatinib a terapia con capecitabina y se comparó frente a capecitabina solo, este estudio demostró que la terapia combinada con el agente antiHER2

lograba mejores resultados en tiempo a la progresión HR 0.57 (IC 95% 0.43 – 0.77) y supervivencia libre de progresión, HR 0.55 (IC 95% 0.4 – 0.74), beneficio que fue común tanto para las pacientes que recibían el tratamiento antes y después de 8 semanas de la última dosis de trastuzumab. El estudio además encontró que la tasa de beneficio clínico era mayor en el grupo de intervención OR 2.0 (IC 95% 1.2 -3.3), aunque esto no impactó finalmente en el número de muertes, HR 0.78 (IC 95% 0.55 – 1.12). El segundo estudio, un ensayo de fase II de moderada calidad, Blackwell y cols., 2009 evaluaron la efectividad de lapatinib en monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda o tercera línea de terapia, con lo cual se logró una mediana de supervivencia libre de progresión de 15.3 semanas, y de 79 semanas para supervivencia global. La tasa de beneficio clínico fue del 14.1% con 6% de enfermedad estable, estas respuestas se mantuvieron entre 9 y 42 semanas. Los resultados del estudio fase III EGF104900 de Blackell y cols., 2012(66), muestran beneficio de la terapia combinada trastuzumab mas lapatinib en supervivencia libre de progresión y beneficio clínico, al comparar con monoterapia de lapatinib. Las pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo en quienes la enfermedad progresa durante la terapia con trastuzumab fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab mas lapatinib o lapatinib en monoterapia. La terapia combinada trastuzumab mas lapatinib mostró beneficio en supervivencia libre de progresión HR 0.74 (IC 95% 0.58 - 0.94; P = .011) y en supervivencia global HR 0.74 (IC 95% 0.57 - 0.97; P =0.026) con un ganancia entiempo mediano de supervivencia de 4.5 meses. La mejoría en la supervivencia global estuvo asociada con estado funcional ECOG 0, ausencia de compromiso visceral, menos de 3 sitios con lesiones metastásicas y menor tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la asignación aleatoria. El beneficio en supervivencia libre de progresión ya se había presentado en la publicación en 2010”.

“El estudio EMILIA un ensayo clínico fase III presentado en el congreso de la ASCO 2012, reporta la experiencia con el nuevo agente trastuzumab emtansine (T-DM1). Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tratadas previamente con taxanos y trastuzumab fueron aleatorizadas para recibir trastuzumab emtansine (T-DM1) o capecitabine más lapatinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presentara toxicidad inmanejable. Se observó mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en quienes recibieron T-DM1 respecto al grupo con capecitabine mas lapatinib (9.6 versus 6.4 meses); HR 0.65 (IC 95% 0.54–0.77; p <0.0001). (16.4% versus 0%) y vómito (4.55 versus 0.8%)”.

Seguridad de la terapia anti HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión:

Estudio de Johnston y cols. 2009: “Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo lapatinib-letrozol”.

Estudio de Amir y cols: “al evaluar la toxicidad del tratamiento se encontró que la terapia con lapatinib era responsable de una mayor proporción de eventos adversos serios, OR 1.64 (IC 95% 1.21-2.23), que podría explicar la alta tasa de suspensión de la terapia OR 2.28 (IC 95% 1.04-4.97).El metanálisis tiene como limitación que no reporta pruebas de heterogeneidad”.

"Blackwell y cols., 2009, evaluaron la efectividad de lapatinib en monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda o tercera línea de terapia, se debe considerar que la toxicidad reportada fue importante con 47% de eventos cutáneos y 46% de las pacientes presentaron diarrea".

"Estudio EMILIA, un ensayo clínico fase III presentado en el congreso de la ASCO 2012, reporta la experiencia con el nuevo agente trastuzumab emtansine (T-DM1) En quienes recibieron T-DM1, los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron: trombocitopenia (12.9% versus 0.2%), elevación de AST (4.3% versus 0.8%), y elevación de ALT (2.9% versus 1.4%). En pacientes con terapia lapatinib más capecitabine la diarrea fue más frecuente (20.7% versus 1.6%), seguido de eritrodisestesia palmo plantar"

Recomendación: "En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cuál es la secuencia óptima de agentes anti HER 2. Se recomienda cambiar a otro agente anti HER 2, continuar trastuzumab o combinar agentes antiHER 2. Recomendación fuerte"

Referencia: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias e Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado - Fedesalud (2013). Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.