



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAPATINIB EN COMBINACIÓN CON
CAPECITABINA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA
METASTÁSICO HER2 POSITIVO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ASOCIADOS A
TRASTUZUMAB, EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRAL
CONTROLADA.**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2016



IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médico Oncólogo - IETSI- ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD
6. Jorge Osada Liy –Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de lapatinib en combinación con capecitabina en el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo, refractario a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, en pacientes con metástasis cerebral controlada. Tecnología Sanitaria N° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

CONTENIDO

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LAPATINIB.....	9
III.	METODOLOGÍA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
IV.	RESULTADOS	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	14
	i. Guías de práctica clínica	14
	ii. Revisiones sistemáticas	15
	iii. Ensayos clínicos	16
V.	DISCUSIÓN	18
VI.	CONCLUSIONES	22
VII.	RECOMENDACIÓN	23
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24



LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO:	American Society of Clinical Oncology
ATP:	Adenosina trifosfato
CISH:	Chromogenic in situ hybridization
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO:	European Society for Medical Oncology
FDA:	Food and Drug Administration
FISH:	Fluorescence in situ hybridization
GPC:	Guía de práctica clínica
HER2/NEU2:	Human epidermal growth factor receptor
ISH:	In situ hybridization
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
SISH:	Silver in situ hybridization

A lo largo del presente documento se emplean los términos "metástasis cerebral" y "metástasis en el sistema nervioso central" de forma indistinta.

I. RESUMEN

- El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y es la causa principal de muerte relacionada a cáncer en mujeres a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer de mama es el tercer cáncer más frecuente en nuestra población (10,3%) y el segundo más frecuente en mujeres (16,6%).
- Aproximadamente, el 20% a 25% del cáncer de mama depende del gen del receptor HER2 para crecer. El receptor HER2 es una proteína que se encuentra en las células del tejido mamario. Sin embargo, existen células que tienen un elevado número de estos receptores, las células que expresan receptor HER2 (sobrexpresión +++/+++ o ampliación del gen HER2 con fish/cish/sish/ish) se dividen y diferencian más rápido que células sin la positividad de este receptor y muchos estudios han mostrado que esto está asociado a diferentes tipos de tumores. Hasta 25% de casos de cáncer de mama que son positivos para el receptor HER2 están asociados con una mayor incidencia de recurrencia local, metástasis y disminución del tiempo de supervivencia.
- Las terapias anti-HER2 son el principal tratamiento para las mujeres que presentan cáncer de mama HER2 positivo. La positividad de este receptor está asociada a una mayor incidencia de metástasis, incluidas las metástasis cerebrales. De hecho, el cáncer de mama es la segunda causa de metástasis cerebrales. Trastuzumab, que es la terapia anti-HER2 más representativa, no cruza la barrera hematoencefálica.
- Lapatinib es una molécula que inhibe la proliferación celular bloqueando el dominio intracelular de dos miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR, siglas en inglés) (i.e., HER1 y HER2). Este se une al receptor de adenosina trifosfato (ATP) de la tirosina quinasa intracelular afectando la vía de señalización de la tirosina quinasa en el HER2. Por lo tanto, inhibe la proliferación celular mediada por el receptor HER2. Debido al bajo peso molecular de lapatinib (<1kDa), se ha sugerido que éste podría tener la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, postulando así su acción en el tratamiento de metástasis cerebrales. Sin embargo, a pesar de las características moleculares de lapatinib, hasta el día de hoy no se ha logrado probar que, en pacientes con metástasis cerebral, este fármaco suponga un beneficio adicional al ya obtenido con capecitabina, el cual es un fármaco que se usa como uno de las alternativas estándar de tratamiento de segunda línea para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo
- Así, la evidencia disponible al momento no justifica el uso de lapatinib en combinación con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama

metastásico HER2 positivo en pacientes con metástasis cerebral controlada, pues ya se cuenta con un tratamiento (i.e., capecitabina como monodroga) con beneficio demostrado y que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento lapatinib en combinación con capecitabina, para pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor HER2 positivo, refractarios a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, con metástasis a sistema nervioso central controlada y con ECOG 0-1. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Oscar Felipe Carnero Fuentes, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Carlos A. Seguí Escobedo. Así, la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de lapatinib fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

P	Pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 metastásico refractaria a tratamiento de primera línea con trastuzumab –docetaxel
I	Lapatinib – Capecitabina
C	Capecitabina
O	Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se realizaron reuniones con el Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD y los médicos especialistas en oncología del Comité de Expertos: la Dra. Patricia Pimentel, el Dr. Manuel Leiva. Las diferentes reuniones ayudaron a precisar la pregunta, la cual fue consensuada de la siguiente forma:

PREGUNTA PICO

P	Pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor HER2 positivo, refractarios* a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, con metástasis a sistema nervioso central controlada** y con ECOG 0-1***
I	Lapatinib más Capecitabina
C	Capecitabina u otro esquema de quimioterapia
O	Respuesta objetiva Calidad de vida Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos

* Menos de 6 meses de fin de uso de trastuzumab o que progresa durante tratamiento con trastuzumab.

**Metástasis cerebral tratado con cirugía, radiocirugía o radioterapia.

***Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (1982) para medir calidad de vida en un paciente oncológico. ECOG 0 implica que el paciente se encuentre asintomático y ECOG 1 que el paciente tenga síntomas que le impidan realizar trabajos arduos, pero se desempeña de forma normal en sus actividades cotidianas y trabajos ligeros(1).

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y es la causa principal de muerte relacionada a cáncer en mujeres a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer de mama es el tercer cáncer más frecuente en nuestra población (10,3%) y el segundo más frecuente en mujeres (16,6%)(2–4).

En los Estados Unidos, hasta 5% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentan metástasis al debut de la enfermedad, a pesar de las mejoras en detección temprana. Asimismo, hasta 30% de mujeres con cáncer de mama no metastásico de estadio temprano desarrollarán metástasis distantes en el transcurso de su vida. A pesar que el cáncer de mama metastásico presenta bajas probabilidades de curación, se observan mejoras importantes en la sobrevida de los pacientes con la introducción de las nuevas terapias sistémicas(5–7)

Aproximadamente el 20% a 25% del cáncer de mama depende del gen del receptor HER2 para crecer. El receptor HER2 es una proteína que se encuentra en las células de todas las mamas. Sin embargo, existen celular que tienen un elevado número de estos receptores, las células que expresan receptor HER2 (sobrexpresión +++/+++ o ampliación del gen HER2 con fish/cish/sish/ish) se dividen y diferencian más rápido que células sin la positividad de este receptor y muchos estudios han mostrado que esto está asociado a diferentes tipos de tumores. Hasta 25% de casos de cáncer de mama que son positivos para el receptor HER2 están asociados con una mayor incidencia de recurrencia local, metástasis y disminución del tiempo de sobrevida(8).

Las opciones actuales de tratamiento varían según la presencia de receptores hormonales (i.e. estrógeno y/o progesterona) y la positividad del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Por lo tanto, las terapias anti-HER2 se han vuelto agentes importantes en el tratamiento de cáncer metastásico y han alterado el curso clínico de cáncer de mama HER2 positivo.

Por otro lado, alrededor de un tercio de las mujeres tratadas con trastuzumab (la terapia anti-HER2 de preferencia) son diagnosticadas con metástasis dentro del sistema nervioso central. Como se mencionó previamente, las terapias anti-HER2 son

el principal tratamiento para las mujeres que presentan cáncer de mama HER2 positivo. La positividad de este receptor está asociado a una mayor incidencia de metástasis y las terapias anti-HER2, en general, no cruzan la barrera hematoencefálica. El cáncer de mama es la segunda causa de metástasis cerebral(9,10).

C TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LAPATINIB

Lapatinib es un fármaco antineoplásico desarrollado por GlaxoSmithKline (GSK) como un tratamiento para cáncer de mama y pulmón. Fue aprobado por la FDA en el 2007 para su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico en combinación a capecitabina(11).

Lapatinib es una molécula que inhibe la proliferación celular bloqueando el dominio intracelular de dos miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR, siglas en inglés) (i.e., HER1 y HER2). Este se une al receptor de adenosina trifosfato (ATP) de la tirosina quinasa intracelular afectando la vía de señalización de la tirosina quinasa en el HER2. Por lo tanto, inhibe la proliferación celular mediada por el receptor HER2(12).

Debido al bajo peso molecular de lapatinib (<1kDa), se ha sugerido que éste podría tener la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, postulando así su acción en el tratamiento de metástasis cerebrales. Lamentablemente, esta evidencia proviene principalmente de estudios preclínicos, existiendo diversas evidencias en conflicto, y no cuenta con evidencias clínicas adecuadas para corroborarla(13,14)

Por otro lado, capecitabina es un antineoplásico de tipo anti metabolito, análogo a la pirimidina, la cual interfiere con la producción de ácidos nucleicos impidiendo que se formen las cadenas de ADN, lo que impide la división celular. Está indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, ya sea en monoterapia para pacientes resistente a taxanos o en donde el tratamiento con antraciclinas este contraindicado o también hay resistencia a éste. También se puede utilizar en terapia combinada con un taxano en pacientes resistentes a antraciclinas. Actualmente, este medicamento se encuentra incluido en todas las GPC revisadas como una de las monoterapias preferidas para el tratamiento de cáncer de mama metastásico(15).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de estudios en humanos que mostraron evidencia científica en relación a los puntos desarrollados en la pregunta PICO. Se dio preferencia a estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados; así como a guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema evaluado. Asimismo, se revisó información de otros estudios y publicaciones pertinentes, así como la bibliografía usada en los artículos seleccionados.

Se consideraron estudios que evaluaron el uso de lapatinib en combinación con capecitabina para tratar cáncer de mama metastásico refractario a tratamiento de primera línea comparado con capecitabina sola u otros tratamientos de quimioterapia en monodroga. Específicamente, se consideró información en relación al uso de lapatinib combinado con capecitabina para pacientes con progresión al sistema nervioso central que haya sido controlada.

Se consideraron estudios recientes para la búsqueda original (últimos 5 años -2011 a 2016-) en inglés o español de las siguientes bases de datos o fuentes de información: MEDLINE, Web of Science (ISI Web Of Knowledge), ScienceDirect, biblioteca Cochrane, la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>) y el Registro de ensayos clínicos del NIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).

Debido al número limitado de estudios en relación al tema, a causa de la antigüedad del producto, así como de la aparición de nuevos fármacos desde el inicio de su disponibilidad comercial, se decidió ampliar la búsqueda de resultados a los últimos 10 años (2006 a 2016). Por otro lado, debido a la limitada de evidencia en relación al uso de lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, con progresión a sistema nervioso central, se decidió ampliar la búsqueda no solo con respecto al tiempo de publicación sino también con respecto al diseño de estudio.

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información en las bases de datos y diversas fuentes de información se consideraron los siguientes términos generales: lapatinib, Tykerb, capecitabine, Xeloda, Metastatic Breast Neoplasm, Refractory Breast Neoplasm y HER2.

Se adaptaron dichos criterios para su uso en cada una de las bases de datos o fuentes de información seleccionadas.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

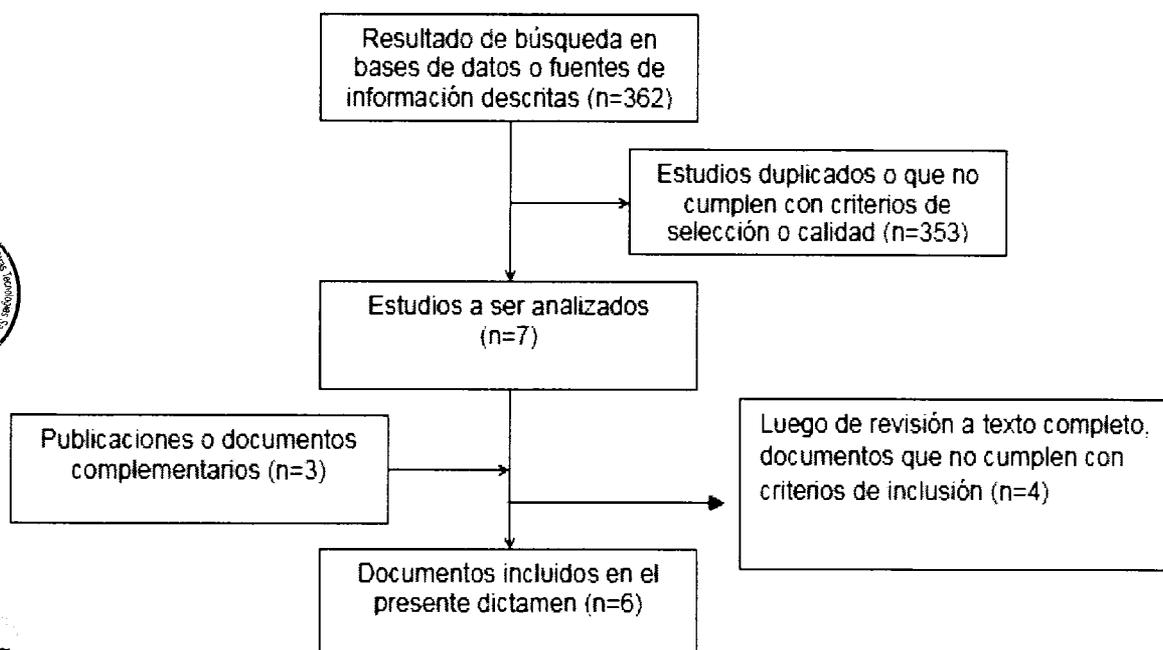
Se consideraron los siguientes criterios de selección para la búsqueda original de información: Estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados y guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado; publicación de los últimos 10 años -2006 a 2016- en inglés o español.

Asimismo, se revisó información de otros estudios y publicaciones pertinentes, como evaluaciones de tecnología, así como la bibliografía usada en los artículos seleccionados. Debido al número limitado de estudios en relación al tema se decidió expandir la búsqueda ampliando los resultados a los últimos 10 años (2006 a 2016), considerando también ensayos no aleatorizados.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación del uso de lapatinib combinado con capecitabina en comparación a capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor HER2 positivo, refractarios a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, con metástasis a sistema nervioso central controlada y con ECOG 0-1. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de evidencia revisada:

Guías Clínicas: Se revisaron las recomendaciones generales de las guías National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer o NCCN por sus siglas en inglés), European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea para la Oncología Médica o ESMO por sus siglas en inglés) y The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado de Inglaterra o NICE por sus siglas en inglés). Asimismo, se incluyeron las recomendaciones de manejo de metástasis cerebral publicada por ASCO (American Society of Clinical Oncology, por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis: Se incluye una revisión sistemática enfocada a evaluar el uso de trastuzumab y lapatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: No se encontraron evaluaciones que consideren el uso de lapatinib solo o en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo con metástasis en el sistema nervioso central.

Ensayos Clínicos: Se incluye un solo ensayo clínico de fase II, publicado por Lin et al. 2009(16) (EGF105084 -ClinicalTrials.gov N°NCT00263588), el cual tiene como objetivo evaluar la actividad de lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral progresiva y tratamiento previo con trastuzumab y radioterapia craneal. Adicionalmente, a este ensayo en fase II, se encontraron dos artículos Geyer et al. 2006(17) y Cameron et al. 2010(18) que publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase III el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del lapatinib combinado con capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico que no hubieran respondido a terapia previa (Ensayo EGF100151 (ClinicalTrials.gov N°NCT00078572). Sin embargo, a pesar que este ensayo incluye a participantes con metástasis cerebral, los resultados de este subgrupo de pacientes no se reporta. Por lo tanto, no se incluye ninguna de estas dos publicaciones. Adicionalmente, se encontró otro ensayo de fase II que evaluó directamente a pacientes con metástasis cerebral Bachelot et al. 2013(19) (Estudios LANDSCAPE -ClinicalTrials.gov N°NCT00967031), el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia de lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis a nivel de sistema nervioso central no tratado previamente. Sin embargo, dicho ensayo, como bien se menciona en el objetivo, excluye a pacientes con radioterapia a cerebro completo o radioterapia estereotáctica al cerebro. Excluyendo así a pacientes con metástasis cerebral controlada, lo cual es una característica de nuestra población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

I. Guías de práctica clínica

NCCN (2015)(20) en la guía de cáncer de mama, se menciona el uso de lapatinib en combinación con capecitabina como una de las opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico para pacientes HER2 positivo que son refractarios a regímenes que contienen trastuzumab. La opción de este tratamiento está basada en los resultados de un ensayo de fase III, cuyo objetivo fue evaluar el uso de lapatinib más capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico en pacientes refractarios a trastuzumab que hayan utilizado previamente taxanos o antraciclinas. Sin embargo, en esta GPC no se hace mención del uso de lapatinib y capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis a nivel de sistema nervioso central, la cual es la población de interés del presente dictamen.

ESMO (2014)(21) No especifican un tratamiento anti-HER2 para pacientes refractarios a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral.

NICE (2014)(22), realizó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama avanzando. En esta guía, dentro de terapia biológica, se recomienda que las personas que reciben trastuzumab, para el tratamiento de cáncer de mama avanzando, deben discontinuar con este tratamiento si el paciente presenta metástasis fuera del sistema nervioso central, pero no discontinuarlo si la metástasis es solo en sistema nervioso central. Si bien esta recomendación podría llevar a pensar que trastuzumab es efectivo para el tratamiento de metástasis cerebral hay que tomar en cuenta la información adicional brindada en la misma guía. Esta guía menciona que trastuzumab no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene efecto dentro del sistema nervioso central. Asimismo, esta guía recomienda para el tratamiento de metástasis cerebral cirugía y /o radioterapia de cerebro completo. Por lo tanto, la recomendación de continuar con trastuzumab si la metástasis es solo en el sistema nervioso central se entiende de la siguiente manera: La decisión de continuar o discontinuar trastuzumab está dado por la metástasis fuera de sistema nervioso central (ya que no se ha probado que este medicamento sea efectivo una vez que eso ocurra). Es decir, que si no hay progresión fuera del sistema nervioso central (independientemente de si hay o no metástasis a nivel de sistema nervioso central), sería adecuado continuar con el tratamiento; ya que de todas formas el tratamiento de la metástasis cerebral no está dentro del ámbito de acción de trastuzumab y discontinuar con el tratamiento de dicho fármaco solo porque hay metástasis cerebral sería contraproducente.



ASCO (2014)(23), publicó una guía de práctica clínica para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral. Debido a la falta de evidencia publicada para esta población específica, las recomendaciones no están basadas en una revisión sistemática de la literatura, sino en un consenso de opinión de expertos. Con relación a lapatinib, esta guía recomienda (con un nivel de evidencia de baja calidad) que se discuta la opción de utilizar lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes asintomáticos, con metástasis cerebrales de bajo volumen que no hayan recibido radioterapia. Sin embargo, se menciona que la primera opción de tratamiento es la radioterapia. La recomendación de considerar lapatinib en combinación con capecitabina proviene de los resultados obtenidos en un ensayo de fase II de un solo brazo (es decir no aleatorizado ni controlado) (i.e., LANDSCAPE)(19). Dicho ensayo fue excluido del presente dictamen por no cumplir con los criterios de inclusión de la pregunta PICO, la cual hace mención de una metástasis cerebral controlada, población que es excluida de dicho estudio.

ii. Revisiones sistemáticas

Larsen et al, 2013(24). Revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo fue evaluar el uso de trastuzumab y lapatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral. La información obtenida para esta revisión sistemática se obtuvo a través de una búsqueda realizada a través del motor de búsqueda de PubMed, en la cual se identificaron artículos publicados desde 1998 hasta el 2012.

En esta revisión, del total de artículos incluidos, existen seis publicaciones relacionadas a lapatinib y su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y metástasis cerebral. De esas seis publicaciones tres pertenecen a Lin et al. (i.e., Lin et al. 2008, Lin et al. 2009, Lin et al 2011) En el presente dictamen, en la sección de ensayos clínicos, solo se incluye Lin et al 2009, ensayo de fase II que evalúa la actividad de lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral progresiva y tratamiento previo con trastuzumab y radioterapia craneal. Lin et al 2008 publica los resultados de un ensayo fase II previo, el cual tuvo un número de pacientes más pequeño y no llegó a observar una respuesta objetiva. Sin embargo, debido a que sí se observó cambios en el volumen de los tumores se realiza más adelante un ensayo de fase II con un mayor número de personas, el cual es publicado en Lin et al 2009 e incluido en el presente dictamen. Con relación a Lin et al 2011, este estudio usa un brazo comparador de lapatinib con topotecán, por lo que los resultados de este estudio tampoco se incluyen en el presente dictamen. Por otro lado, con respecto al ensayo publicado por Sutherland el tal 2010, este no tuvo como objetivo estudiar a pacientes con metástasis cerebral (sólo incluyó un subgrupo de pacientes con esta condición). Este ensayo tampoco se incluye en el presente dictamen no solo porque no tiene como objetivo principal la población de interés de la presente pregunta PICO, sino porque tampoco menciona la fase del ensayo ni la metodología de este,

solo describe que es de un solo brazo y de etiqueta abierta. Por otro lado, el artículo de Metro et al. 2011, es un estudio retrospectivo el cual usó registros médicos. Por lo tanto, este artículo tampoco se evalúa en el presente dictamen. Por último, Bachelot et al. 2012 (i.e., LANDSCAPE) como se menciona en la sección de sinopsis de resultados del presente dictamen, tampoco se incluye para la presente evaluación debido a que excluye a la población de interés de la presente pregunta PICO. Si bien esta revisión sistemática es del 2013, hasta la fecha no se han encontrado otros ensayos que permitan responder a la pregunta PICO de interés.

iii. Ensayos clínicos

Lin et al, 2009(16). Ensayo fase II de etiqueta abierta (EGF105084-ClinicalTrials.gov N°NCT00263588-, financiado por GlaxoSmithKline) cuyo objetivo fue evaluar la actividad de lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral progresiva y tratamiento previo con trastuzumab y radioterapia/radiocirugía craneal. Es decir, pacientes refractarios a esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab y con metástasis cerebral controlada.

El estudio original evaluó lapatinib como monoterapia, pero se incluyó posteriormente un grupo en el cual se evaluó el efecto del lapatinib y capecitabina en pacientes que progresaron solo con lapatinib. Para el grupo de terapia combinada, éstos recibieron lapatinib (1250 mg/d) y capecitabina (2000 mg/m²) por 14 días en ciclos de 21 días.

Los pacientes fueron elegibles si contaban con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo y evidencia de metástasis cerebral nueva y/o progresiva después de radioterapia o radiocirugía estereotáctica. Por lo menos una lesión cerebral debía ser medible (≥ 10 mm). Los participantes debían contar con tratamiento previo con trastuzumab, ser mayores de edad con una expectativa de vida de por lo menos 12 semanas, fracción de eyección ventricular izquierda normal, y función hepática, renal y hematológica normal. Se excluyeron pacientes con metástasis leptomeningeal como único tipo de metástasis a nivel de sistema nervioso central.

50 pacientes recibieron la terapia combinada de los cuales 10 (20%; IC95% 3.0-33.7) presentaron una respuesta objetiva en el sistema nervioso central. Todas las respuestas objetivas fueron parciales. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 3.65 meses (IC95% 2.43-4.37). El porcentaje de pacientes libres de progresión a los 2, 4 y 6 meses fue de 66.3 (IC95% 53.2-79.4); 37.3 (IC95% 23.8-50.9) y 19.7% (IC95% 7.6-31.7) respectivamente. 22% de los pacientes experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en el volumen de las lesiones al sistema nervioso central. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 6.21 meses para pacientes que experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en el volumen de las lesiones al sistema nervioso central y 3.12 meses para el resto (HR: 0.33; IC95% 0.14-0.76). 40% de los pacientes experimentaron una reducción de $\geq 20\%$ en el volumen de las lesiones. La mediana de

la sobrevida libre de progresión fue de 4,6 meses para pacientes que experimentaron una reducción de $\geq 20\%$ en el volumen de las lesiones del sistema nervioso central y 1.89 meses para el resto (HR 0.34; IC95% 0.17-0.68)(25).

Si bien este ensayo evalúa el efecto de lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes que tienen metástasis cerebral controlada, ya sea por radioterapia o radiocirugía, tiene como criterio de inclusión presentar metástasis cerebral nueva o progresiva luego de haber sido controlada. Así, sus resultados no necesariamente serían extrapolables a la población de interés de la pregunta presente pregunta PICO. Asimismo, este ensayo es de fase II y en su diseño no se incluye un brazo comparador, adicionalmente a esta limitación inherente a la propia fase del ensayo, también se incluyen a pacientes que fueron refractarios a lapatinib en la primera parte del estudio. Por lo tanto, la falta de un brazo comparador y la inclusión de estos pacientes refractarios a lapatinib no permiten evaluar de forma adecuada si la respuesta observada se debe a la combinación de lapatinib con capecitabina o es solo resultado del efecto de la capecitabina sola.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación recoge la evidencia publicada hasta el momento de la revisión (Febrero 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de lapatinib en combinación con capecitabina, en comparación a capecitabina sola, para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo en pacientes refractarios a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, con metástasis a sistema nervioso central controlada y con ECOG 0-1.

Así, las GPC de NCCN, ESMO y NICE para cáncer de mama metastásico HER2 positivo no hacen mención del uso de lapatinib en combinación con capecitabina como tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico refractarios a trastuzumab que presenten metástasis cerebral controlada. ASCO, por su parte, publicó una GPC específica para pacientes con metástasis cerebral, en la cual se menciona el uso de lapatinib en combinación con capecitabina como opción de tratamiento para dichos pacientes. Sin embargo, esta recomendación se basa en el ensayo clínico LANDSCAPE, el cual fue un ensayo de fase II sin brazo comparador que tuvo como objetivo evaluar el uso de lapatinib con capecitabina en pacientes que no habían recibido radioterapia o cirugía (i.e., no controlada). Es decir, que más allá de las limitaciones propias de un ensayo en fase II para evaluar eficacia -no presentar un brazo comprador y tener un número de participantes muy bajo (n= 45)- la población estudiada no incluye a la población objetivo del presente dictamen. Por lo tanto, la evidencia utilizada en esta GPC para proponer el uso de lapatinib en combinación con capecitabina como opción de tratamiento cuando hay presencia de metástasis cerebral, no puede ser generalizada a nuestra población de interés en la presente evaluación.

Adicionalmente a estas GPCs, este dictamen incluye una revisión sistemática en la cual se recopila toda la evidencia generada con respecto al uso de trastuzumab y lapatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con metástasis a nivel de sistema nervioso central hasta el año 2012. Se revisó todos los artículos incluidos con respecto al uso de lapatinib para dichos pacientes y se encontró que el ensayo publicado por Lin et al 2009 era el único ensayo cuya población estudiada era la más semejante a nuestra población de interés para la pregunta PICO. Es por ello, que a continuación se discute en mayor detalle las fortalezas y limitaciones de dicho ensayo.

El ensayo publicado por Lin et al 2009, se trata de un ensayo de fase II el cual, si bien incluye a un número considerable de pacientes (n=242) y tiene como objetivo evaluar la actividad de lapatinib solo y en combinación con capecitabina en pacientes con metástasis cerebral controlada ya sea por radioterapia o cirugía, presenta una serie de

limitaciones importantes. En primer lugar, como parte de los criterios de inclusión se menciona que los pacientes deben presentar metástasis cerebrales nuevas o progresivas, mientras que nuestra población de interés para la presente pregunta PICO incluye pacientes con metástasis cerebral que no ha progresado luego de haber sido controlada. Esto hace que los resultados obtenidos en dicho ensayo puedan no ser del todo extrapolables para nuestra población de interés. En segundo lugar, otra limitación tiene que ver con que este ensayo presenta una fase de extensión, generando dos cohortes de pacientes. En la primera cohorte se incluye a pacientes que luego de haber recibido radioterapia o cirugía progresan o presentan nuevas metástasis cerebrales y a los cuales se les da como tratamiento lapatinib en monoterapia. La segunda cohorte incluye pacientes que presentan metástasis fuera del sistema nervioso central y se encuentran estables o que han respondido al tratamiento con lapatinib, en ambos casos estos pacientes pueden ingresar a la fase de extensión para continuar recibiendo lapatinib en conjunto con quimioterapia hasta el abandono del tratamiento o progreso de la enfermedad. Para esa fase de extensión, se realiza una enmienda en el protocolo que permite que los pacientes de la primera cohorte que han progresado a lapatinib también puedan ingresar a esta segunda cohorte y recibir lapatinib en combinación con capecitabina. El problema con esta segunda cohorte, además de estar constituida por una población heterogénea, es que no permite diferenciar y evaluar el efecto de lapatinib con capecitabina en comparación al efecto de capecitabina sola. Como se menciona previamente, este ensayo no presenta un brazo comparador en su diseño, que de por sí ya presenta una gran limitación para poder evaluar el efecto de lapatinib más capecitabina. Adicionalmente a esta limitación, al generar una segunda cohorte en la cual se incluyen pacientes que han progresado a lapatinib deja aún más en duda si es que la respuesta que se ve al final del ensayo es atribuible al lapatinib o fue solo el efecto que se hubiera esperado obtener al recibir capecitabina sola. En tercer lugar, como última limitación clave, si bien se menciona que los tumores tratados previamente con radiocirugía fueron excluidos en la evaluación de la respuesta objetiva, este ensayo incluye a pacientes que han recibido radioterapia de cerebro completo hasta dos semanas antes del inicio de recibir la intervención, lo cual podría ser aun un periodo corto de limpieza (wash-out) con respecto al efecto de la radioterapia. La distribución y proporción de dichos pacientes no se encuentran bien detalladas. Por lo tanto, algunos resultados observados atribuidos a lapatinib pueden estar siendo confundidos con el efecto propio de la radioterapia, no dejando claro si la actividad observada se debe exclusivamente al fármaco.

En este mismo ensayo se observa, que de los 50 pacientes que recibieron lapatinib con capecitabina, solo 10 (20%; IC95% 3.0-33.7) presentaron una respuesta objetiva en el sistema nervioso central. Asimismo, este ensayo encuentra una mediana de supervivencia libre de progresión menor al tiempo hasta la progresión encontrada en el ensayo LANDSCAPE (i.e., 3.65; IC95% 2.43-4.37 meses en comparación a 5.5; IC95%: 4.3-6.0 meses, respectivamente) Las diferencias en estos estimados, se

deben en parte a las distintas metodologías utilizadas en ambos ensayos así como a los diferentes desenlaces reportados que, por teoría, tienen definiciones distintas (sobrevida libre de progresión incluye muerte por cualquier causa, mientras que tiempo libre de progresión no incluye muerte(26). Es de notar que no se presentan comparaciones con respecto a supervivencia global porque en el ensayo publicado por Lin et al 2009 no se reportan estos resultados para el grupo de pacientes que recibió lapatinib más capecitabina. Por otro lado, estas diferencias observadas también podrían deberse a que en el ensayo publicado por Lin et al. 2009 los pacientes que reciben lapatinib más capecitabina fueron progresivos a lapatinib como monodroga; llevándonos a pensar que los pacientes que reciben como primera opción la terapia combinada (como en el ensayo LANDSCAPE), tienen una mejor supervivencia. Sin embargo, también es necesario tener en cuenta que el 43% de los pacientes incluidos en el ensayo LANDSCAPE fueron neurológicamente asintomáticos (una de las posibles razones por las cuales los pacientes incluidos no habían recibido radioterapia o cirugía previa) lo que sugiere que para ser incluidos en dicho ensayo se tuvo que realizar un tamizaje radiológico periódico, lo cual no suele ser un procedimiento de rutina para pacientes con cáncer de mama sin síntomas neurológicos. Por lo tanto, los pacientes del ensayo LANDSCAPE son una población particular (al ser diagnosticados sin síntomas), cuyos resultados deberían de tomarse con cautela a la hora de ser generalizados.



Por otro lado, como se mencionó en la sección de resultados existe un ensayo de fase III (i.e., EGF100151) diseñado para evaluar la eficacia de lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que incluyó pacientes con metástasis a nivel de sistema nervioso central con la intención de evaluarlos. Sin embargo, llama la atención que ninguna de las publicaciones realizadas hasta la fecha (i.e., Geyer et al., 2006 y Cameron et al., 2010) o en los resultados publicados en la página de www.clinicaltrials.gov, se reporten los análisis por subgrupo de dicha población con metástasis cerebral.



Una de las razones por la cual se piensa que lapatinib es un posible tratamiento para cáncer de mama metastásico HER2 positivo en pacientes con metástasis cerebral tiene que ver con su bajo peso molecular (<1kDa) lo que le permitiría atravesar la barrera hematoencefálica y así tener efecto a nivel de sistema nervioso central. Sin embargo, esta evidencia proviene principalmente de estudios pre-clínicos y aún permanece por ser corroborados a un nivel clínico. (14,27). De hecho, esta capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica fue evaluada de manera indirecta en un ensayo clínico de fase III (CEREBEL-ClinicalTrials.gov N° NCT00820222, financiado por GlaxoSmithKline) donde se comparó la aparición de metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en pacientes tratados con lapatinib comparado con pacientes tratados con trastuzumab, ambos combinados con capecitabina (14). Debido a que lapatinib tiene un menor peso molecular en comparación a trastuzumab, se esperaba encontrar una diferencia en el porcentaje de

pacientes que desarrollaran metástasis cerebral. Sin embargo, la proporción de pacientes que llegaron a hacer metástasis cerebral fue infrecuente de manera similar para ambos grupos (i.e., 3% para el grupo con lapatinib y 5 para el grupo con trastuzumab) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.36$). Así, este estudio no aporta evidencia que apoye la posibilidad que lapatinib ofrezca un efecto a nivel de sistema nervioso central.

A este punto, es claro que a pesar de las características moleculares de lapatinib, a la fecha no se ha logrado probar que, en pacientes con metástasis cerebral, este fármaco suponga un beneficio adicional al ya obtenido con capecitabina, el cual es un fármaco que se usa como uno de las alternativas estándar de tratamiento de segunda línea para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Por lo tanto, las limitaciones de la evidencia encontrada, así como la falta de seguridad en el beneficio clínico de adicionar lapatinib a capecitabina, hacen que el uso de lapatinib en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor HER2 positivo, refractarios a tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia asociados a trastuzumab, con metástasis a sistema nervioso central controlada, no sea justificable como tratamiento para esta población. Se sugiere entonces, que en pacientes con metástasis cerebral se use capecitabina como opción de tratamiento.



VI. CONCLUSIONES

- Actualmente, el fármaco capecitabina se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo, lo que incluye su uso como tratamiento de segunda línea en pacientes refractarios a quimioterapia con trastuzumab. Así, en EsSalud ya se cuenta con un tratamiento al que los pacientes con cáncer de mama que han progresado a regímenes con trastuzumab pueden acceder. Es ante esta tecnología ya disponible que se requiere que la adición de lapatinib suponga un beneficio adicional para dichos pacientes que además presentan metástasis en sistema nervioso central controlada. La evidencia encontrada a la fecha (febrero 2016) no apoya la hipótesis que añadir lapatinib a capecitabina ofrezca un beneficio mayor a capecitabina sola.
- Así, la evidencia disponible al momento no justifica el uso de lapatinib en combinación con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo en pacientes con metástasis cerebral controlada, refractarios a trastuzumab; pues ya se cuenta con un tratamiento (i.e., capecitabina) utilizado para el tratamiento de dichos pacientes y el cual se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de lapatinib en combinación con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo, refractarios a tratamiento de primera línea con Trastuzumab en pacientes con metástasis cerebral controlada.



VII. RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de capecitabina u otros medicamentos de quimioterapia incluidos en el petitorio farmacológico institucional indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2, refractario a tratamiento de primera línea con trastuzumab en pacientes con metástasis cerebral controlada.

Es necesario que la comunidad médica y científica este atenta a la evaluación de nueva información proveniente de ensayos clínicos de fase III, en los cuales exista un brazo comparador y una mejor solidez metodológica, que permita evaluar el efecto de añadir lapatinib a capecitabina, traducido a una mejora en los desenlaces de eficacia y calidad de vida en el tratamiento de metástasis cerebral, en comparación a capecitabina como monodroga.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [cited 2016 Feb 11]. Available from: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
2. Stewart BW, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Organisation Mondiale de la Santé, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, et al. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2014.
3. WHO | The global burden of disease: 2004 update [Internet]. WHO. [cited 2016 Feb 11]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
4. Dirección General de Epidemiología - Ministerio de salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 May 14;365(9472):1687–717.
6. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1742–50.
7. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973–9.
8. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177–82.
9. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2):384–94.
10. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781–8.
11. Research C for DE and. About the Center for Drug Evaluation and Research - Lapatinib [Internet]. [cited 2016 Feb 11]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129252.htm>
12. Riera R, Soárez PC de, Puga ME dos S, Ferraz MB. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2009 Sep;127(5):295–301.



13. Mehta AI, Brufsky AM, Sampson JH. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: circumventing the blood-brain barrier. *Cancer Treat Rev*. 2013 May;39(3):261–9.
14. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1564–73.
15. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1998 Jul;34(8):1274–81.
16. Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452–9.
17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733–43.
18. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *The Oncologist*. 2010;15(9):924–34.
19. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):64–71.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1 [Internet]. 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
21. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014 Sep 18;mdu385.
22. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Feb 11]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG81>
23. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2100–8.

24. Larsen PB, Kümler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):720–7.
25. Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452–9.
26. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Mar;20(3):460–4.
27. Mehta AI, Brufsky AM, Sampson JH. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood–brain barrier. *Cancer Treat Rev*. 2013 May;39(3):261–9.

