

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Data: Dicembre 2012

Comunicazione diretta agli operatori sanitari

Tyverb® (lapatinib) – Dati di confronto hanno evidenziato che, in alcuni setting di malattia, regimi terapeutici a base di lapatinib sono meno efficaci di regimi terapeutici a base di Herceptin® (trastuzumab).

Egregio dottore, Gentile dottoressa:

Sintesi

- Due recenti studi clinici hanno mostrato un'efficacia superiore, statisticamente significativa, di trastuzumab in confronto a lapatinib. Questo effetto è stato particolarmente evidente nei pazienti che non avevano avuto una precedente esposizione a trastuzumab.
- Si ricorda ai medici che Tyverb non deve essere prescritto in associazione a capecitabina a meno che i pazienti non siano in progressione dopo terapia con trastuzumab, in accordo con le indicazioni autorizzate.

Le informazioni contenute in questa nota sono state approvate dall'Agenzia Europea del Farmaco.

Ulteriori informazioni relative agli aspetti di efficacia

Recentemente, si sono resi disponibili i risultati di un'analisi *ad interim* pre-pianificata di due studi di confronto di Tyverb® in associazione con la chemioterapia *versus* Herceptin® (trastuzumab) in associazione con la chemioterapia, in pazienti con tumore mammario metastatico HER2 positivo.

- EGF111438/CEREBEL è uno studio randomizzato di Fase III che ha confrontato lapatinib in associazione con capecitabina rispetto a trastuzumab in associazione con capecitabina in pazienti con tumore mammario metastatico HER2 positivo, l'endpoint primario dello studio era l'incidenza delle metastasi a livello del SNC come sito di prima recidiva di malattia. Le pazienti sono state stratificate sulla base di un precedente trattamento con trastuzumab (sì *versus* no) e in base al numero di precedenti trattamenti per malattia metastatica (0 *versus* ≥ 1). Lo studio è stato interrotto precocemente dato che l'analisi *ad interim* ha evidenziato:
 - Una bassa incidenza di eventi a livello del SNC
 - Una maggiore efficacia del braccio trastuzumab più capecitabina in termini di *progression-free* e *overall survival* (endpoints secondari)

I risultati dell'analisi finale dello studio EGF111438/CEREBEL, comprendenti l'analisi dei sottogruppi sulla base di un precedente trattamento con trastuzumab, sono riportati nella tabella seguente :

Studio EGF111438/CEREBEL: Analisi di Kaplan-Meier valutata dallo sperimentatore Progression-Free Survival e Overall Survival (popolazione ITT, analisi finale)

	PFS valutata dallo sperimentatore ^b		Overall Survival	
	Lapatinib+ Capecitabina 2000 mg/m ² /die	Trastuzumab+ Capecitabina 2500 mg/m ² /day	Lapatinib+ Capecitabina 2000 mg/m ² /die	Trastuzumab+ Capecitabina 2500 mg/m ² /die
Popolazione ITT (Tutti)				
N	271	269	271	269
Eventi, n(%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Dati troncati (censored) alla fine	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
Dati troncati (Censored) in corso	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
Mediana, mo (95% IC)	6,60 (5,72; 8,11)	8,05 (6,14; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
HR (95% IC) ^a	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95;1,90)	
Soggetti che hanno ricevuto in precedenza trastuzumab				
N	167	159	167	159
Eventi, n(%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Dati troncati (censored) alla fine	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
Dati troncati (Censored) in corso	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
Mediana, mo (95% IC)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% IC) ^a	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Soggetti che non hanno ricevuto in precedenza trastuzumab				
N	104	110	104	110
Eventi, n(%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Dati troncati (censored) alla fine	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
Dati troncati (Censored) in corso	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
Mediana, mo (95% IC)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	- (14,6; -)	- (21,6;-)
HR (95% IC) ^a	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

Analisi finale. basata sui dati al cut-off dell'11 giugno 2012.

IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; mo = mesi; PFS = *progression free survival*

- a. Il picco stimato dell'hazard ratio del trattamento, <1 indica un rischio più basso per lapatinib+capecitabina in confronto a trastuzumab+capecitabina
- b. PFS è stato definito come il tempo dalla randomizzazione alla data più precoce di progressione della malattia o morte per qualsiasi causa, o alla data di troncamento (censor date)

- Il secondo studio, EGF108919 (COMPLETE), è uno studio randomizzato di Fase III che ha confrontato l'attività di lapatinib più taxani seguito da lapatinib da solo *versus* trastuzumab più taxani seguito da trastuzumab come terapia di prima linea per donne con tumore mammario metastatico HER2 positivo. Tyverb non è autorizzato in associazione con taxani.

Anche EGF108919 è stato interrotto precocemente a causa della maggiore efficacia del braccio trastuzumab più taxani in termini di *progression-free survival*.

la mediana della PFS è stata di 8,8 mesi nel braccio contenente lapatinib in confronto a 11,4 mesi del braccio contenente trastuzumab; HR: 1,33 (95% IC: 1,06; 1,67; p=0,01). L'*hazard ratio* per l'*overall survival* è stato di 1,1 (95% IC: 0,75; 1,61; p=0,62), basato sul 18% (n=115) di decessi.

Alla luce dei dati disponibili da questi studi e in accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), le ricordiamo che Tyverb in associazione con capecitabina è autorizzato per pazienti con malattia avanzata o metastatica con progressione dopo precedente terapia, che deve aver incluso antracicline e taxani e terapia con trastuzumab in un *setting* metastatico.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tyverb è stato aggiornato con le informazioni che in alcuni *setting* i regimi terapeutici a base di lapatinib si sono mostrati meno efficaci di regimi terapeutici a base di trastuzumab.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Se dovesse avere qualsiasi domanda o richiedere ulteriori informazioni, contatti la sede locale di GSK.

Distinti saluti,

Il Responsabile del Servizio Scientifico
Dott. Giuseppe Recchia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona

Riferimenti

Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl; abstr LBA671).

X. Pivot, V. Semiglazov, B. Zurawski, R. Allerton, A. Fabi, E. Ciruelos, R. Parikh, M. DeSilvio, S. Santillana, R. Swaby. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC), treated with lapatinib plus capecitabine (LC) versus trastuzumab plus capecitabine (TC).

Ann Oncol (2012) 23(suppl 9): ix5 abstract LBA11 doi:10.1093/annonc/mds499.