

Lettre aux Professionnels de Santé

DATE

Information destinée aux professionnels de santé

Tyverb® (lapatinib) - Des données comparatives récentes ont montré que dans certaines situations cliniques, les traitements à base de lapatinib sont moins efficaces que ceux à base d'Herceptin® (trastuzumab)

Cher Confrère,

Le laboratoire GlaxoSmithKline, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) souhaite vous informer de données récentes d'efficacité de Tyverb® (lapatinib).

Résumé

- Deux essais cliniques récents ont montré une supériorité statistiquement significative de l'efficacité du trastuzumab par rapport au lapatinib, particulièrement chez les patientes n'ayant au préalable jamais été exposées au trastuzumab.
- Il est rappelé aux prescripteurs que, conformément à l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché, Tyverb® en association avec la capécitabine ne doit être prescrit qu'aux patientes présentant une progression de leur maladie au cours d'un traitement par trastuzumab.

Données récentes d'efficacité

Les résultats des analyses intermédiaires de deux études randomisées de phase III comparant Tyverb® en association à une chimiothérapie versus Herceptin® (trastuzumab) en association à une chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), ont été récemment rendus disponibles.

- EGF114438/CEREBEL est une étude randomisée de Phase III comparant l'effet de l'association lapatinib + capécitabine avec l'association trastuzumab + capécitabine sur l'incidence des récurrences au niveau du système nerveux central (SNC) comme premier site de récurrence. Les patientes ont été stratifiées selon qu'elles avaient été préalablement traitées ou non par trastuzumab et en fonction du nombre de traitements antérieurs pour leur maladie métastatique (0 versus ≥ 1 ligne de traitement). L'étude a été arrêtée prématurément, l'analyse intermédiaire ayant montré :
 - Une incidence faible des événements au niveau du SNC
 - Une efficacité supérieure du bras trastuzumab + capécitabine sur la survie sans progression et la survie globale.

Les résultats de l'analyse finale de l'étude EGF114438/CEREBEL, incluant l'analyse en sous-groupe en fonction de l'administration ou non d'un traitement antérieur par trastuzumab, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Etude EGF111438/CEREBEL: Analyses de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (PFS – Progression Free Survival) et la survie globale (OS – Overall Survival) - (Population ITT, analyse finale)

	PFS évaluée par les investigateurs ^b		Survie globale	
	Lapatinib + Capécitabine 2000 mg/m ² /jour	Trastuzumab+ Capécitabine 2500 mg/m ² /jour	Lapatinib+ Capécitabine 2000 mg/m ² /jour	Trastuzumab+ Capécitabine 2500 mg/m ² /jour
Population ITT (totalité)				
N	271	269	271	269
Nombre d'évènements (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Patientes censurées, sorties d'essai	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
Patientes censurées, en cours de traitement	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
Médiane, mois (IC 95%)	6,60 (5,72 ; 8,11)	8,05 (6,14 ; 8,9)	22,7 (19,5 ; -)	27,3 (23,7 ; -)
HR – Hazard Ratio (IC 95 %) ^a	1,30 (1,04 ; 1,64)		1,34 (0,95 ; 1,90)	
Patientes préalablement traitées par trastuzumab				
N	167	159	167	159
Nombre d'évènements (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Patientes censurées, sorties d'essai	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
Patientes censurées, en cours de traitement	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
Médiane, mois (IC 95%)	6,6 (5,7 ; 8,3)	6,1 (5,7 ; 8,0)	22,7 (20,1 ; -)	27,3 (22,5 ; 33,6)
HR – Hazard Ratio (IC 95 %) ^a	1,13 (0,85 ; 1,50)		1,18 (0,76 ; 1,83)	
Patientes non préalablement traitées par trastuzumab				
N	104	110	104	110
Nombre d'évènements (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Patientes censurées, sorties d'essai	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
Patientes censurées, en cours	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
Médiane, mois (IC 95%)	6,3 (5,6 ; 8,1)	10,9 (8,3 ; 15,0)	- (14,6 ; -)	- (21,6 ; -)
HR – Hazard Ratio (IC 95 %) ^a	1,70 (1,15 ; 2,50)		1,67 (0,94 ; 2,96)	

Analyse finale ; basée sur les données collectées à la date du « cut-off » le 11 juin 2012.

IC = intervalle de confiance ; HR = “ hazard ratio ” ; PFS = “ progression free survival ” = survie sans progression

a. Estimateur de Pike du ‘ hazard ratio ’ des traitements, <1 indique un plus faible risque pour lapatinib + capécitabine par rapport à trastuzumab + capécitabine.

b. La PFS a été définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de première progression de la maladie ou la date de décès, quelle qu'en soit la cause, ou bien la date de censure.

- La seconde étude, EGF108919 (COMPLETE), est une étude randomisée de Phase III comparant l'activité de l'association lapatinib + taxane suivie du lapatinib seul, versus l'association trastuzumab + taxane suivie du trastuzumab, en traitement de première ligne chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique avec surexpression des

récepteurs HER2 (ErbB2). Tyverb[®] ne dispose pas d'Autorisation de Mise sur le Marché en association avec un taxane.

L'étude EGF108919 a également été arrêtée prématurément en raison d'une efficacité supérieure dans le bras trastuzumab + taxane sur la survie sans progression (Progression Free Survival – PFS) : la PFS médiane était de 8,8 mois dans le bras contenant le lapatinib comparé à 11,4 mois dans le bras contenant le trastuzumab ; Hazard Ratio (HR) : 1,33 (IC 95% : 1,06 ; 1,67, p=0,01). Le Hazard Ratio pour la survie globale était de 1,1 (IC 95% : 0,75 ; 1,61; p=0,62), sur la base de 18 % (n=115) de décès.

A la lumière des données disponibles dans le cadre de ces études, et en accord avec l'EMA et l'ANSM, nous vous rappelons que Tyverb[®] en association avec la capecitabine dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché chez les patientes ayant une maladie avancée ou métastatique, en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.

Le Résumé des Caractéristiques de Tyverb[®] a été mis à jour afin d'apporter l'information que, dans certaines situations cliniques, les traitements à base de lapatinib se sont montrés moins efficaces que ceux à base de trastuzumab.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal[®].

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, veuillez contacter le Département d'Information et d'Accueil Médical (DIAM) du Laboratoire GlaxoSmithKline (tél : 01 39 17 84 44 / fax : 01 39 17 84 45 / courriel : diam@gsk.com).

Veuillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Dr Soizic COURCIER
Directeur médical et des Affaires Réglementaires

Références bibliographiques

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.