

Rio de Janeiro, 21 de Janeiro de 2013

Prezado(a) Doutor(a),

**Assunto: Tykerb® (ditosilato de lapatinibe monoidratado)** – Dados comparativos mostraram que, em certo contexto, regimes baseados em lapatinibe são menos eficazes que regimes baseados em Herceptin® (trastuzumabe)

### **Resumo**

- Dois estudos recentes mostraram eficácia superior, estatisticamente significativa, de trastuzumabe quando comparado com lapatinibe. Este efeito foi observado em pacientes independentemente se eles haviam recebido o trastuzumabe previamente. No entanto, o efeito foi mais pronunciado nos pacientes que não tinham exposição prévia ao trastuzumabe.
- Os prescritores devem lembrar-se de que:
  - Tykerb não deve ser prescrito em combinação com capecitabina a menos que o paciente tenha progredido com trastuzumabe na presença de metástases.
- Nenhuma nova informação de segurança ou alteração no perfil de segurança de lapatinibe foi relatada.

### **Ações que estão sendo tomadas pela GSK**

As informações de prescrição para Tykerb foram atualizadas para incluir a informação de que em certo contexto, regimes baseados em lapatinibe têm se mostrado menos eficazes do que regimes baseados em trastuzumabe.

A GlaxoSmithKline está enviando às Autoridades Regulatórias as informações de prescrição atualizadas de Tykerb para obtenção de aprovação regulatória.

### **Ações a serem tomadas pelos Profissionais de Saúde/Investigadores**

Tendo em vista os dados disponíveis, os profissionais de saúde devem lembrar-se que Tykerb, em combinação com a capecitabina, está aprovado para pacientes com doença avançada ou metastática com progressão após terapêutica prévia, que deve ter incluído trastuzumabe no contexto metastático.

### **Bula revisada**

### **Informações de suporte**

- CEREBEL (EGF111438) é um estudo randomizado de fase III comparando o efeito de lapatinibe em associação com capecitabina em relação ao trastuzumabe em combinação com

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.  
Estrada dos Bandeirantes, 8464  
22783-110 – Rio de Janeiro – Brasil  
Telefone: (21) 2141-6000

capecitabina, na incidência do Sistema Nervoso Central (SNC) como local de primeira recidiva em mulheres com câncer de mama HER2 positivo metastático. Os pacientes foram estratificados com base em tratamento prévio com trastuzumabe (sim *versus* não) e no número de tratamentos prévios para a doença metastática (0 *versus*  $\geq 1$  linha). O estudo foi interrompido precocemente devido a resultados de uma análise interina pré-planejada (N = 475). Os resultados finais mostraram que houve uma baixa incidência de eventos do sistema nervoso central (3,2% no braço contendo lapatinibe em comparação com 4,8% no braço contendo trastuzumabe, OR 95% IC=0,65 (0,26;1,63)). Os resultados da análise final do estudo EGF111438/CEREBEL, incluindo análise de subgrupos baseada no tratamento prévio com trastuzumabe, são apresentados na tabela abaixo:

	Investigador-SLP Avaliada <sup>b</sup>		Sobrevida Global	
	Lapatinibe+ Capecitabine 2000 mg/m <sup>2</sup> /dia	Trastuzumabe+ Capecitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> /dia	Lapatinibe+ Capecitabine 2000 mg/m <sup>2</sup> /dia	Trastuzumabe+ Capecitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> /dia
<b>População "ITT" (Todos)</b>				
N	271	269	271	269
Eventos, n (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Média, me (95% IC)	6.60 (5.72, 8.11)	8.05 (6.14, 8.9)	22.7 (19.5, -)	27.3 (23.7, -)
TR (IC 95%) <sup>a</sup>	1.30 (1.04, 1.64)		1.34 (0.95, 1.90)	
<b>Indivíduos que receberam trastuzumabe prévio</b>				
N	167	159	167	159
Eventos, n (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Média, me (95% IC)	6.6 (5.7, 8.3)	6.1 (5.7, 8.0)	22.7 (20.1, -)	27.3 (22.5, 33.6)
TR (IC 95%) <sup>a</sup>	1.13 (0.85, 1.50)		1.18 (0.76, 1.83)	
<b>Indivíduos que não receberam trastuzumabe prévio</b>				
N	104	110	104	110
Eventos, n (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Média, me (95% IC)	6.3 (5.6, 8.1)	10.9 (8.3, 15.0)	- (14.6, -)	- (21.6,-)
TR (IC 95%) <sup>a</sup>	1.70 (1.15, 2.50)		1.67 (0.94, 2.96)	

Análise final; baseada nos dados a partir da data de corte de 11 Junho 2012.

IC = Intervalo de Confiança; TR = taxa de risco; me = meses; SLP = Sobrevida livre de progressão

- Pico estimado da taxa de risco do tratamento, <1 indica um risco mais baixo para lapatinibe+capecitabina comparado com trastuzumabe+capecitabina.
- SLP foi definida como o tempo desde a randomização até a data mais recente de progressão da doença ou morte devido a qualquer causa, ou até a data de censura.

- O segundo estudo, COMPLETE, é um estudo randomizado de fase III (EGF108919) (N = 636) comparando a atividade de lapatinibe com taxano seguido por lapatinibe sozinho contra trastuzumabe acrescido de taxano seguido por trastuzumabe sozinho como terapia de primeira linha para mulheres com câncer de mama HER2 positivo metastático. O estudo foi interrompido precocemente devido a eficácia superior do braço trastuzumabe acrescido de taxano em termos de sobrevida livre de progressão. Os resultados de uma análise interina pré-planejada mostrou que a SLP no braço contendo lapatinibe foi menor do que no braço contendo trastuzumabe (SLP mediana foi de 8,8 meses no braço contendo lapatinibe em comparação com 11,4 meses no braço contendo trastuzumabe; HR = 1,33; 95% IC 1,06 a 1,67, p = 0,01). A taxa de risco para a sobrevida global foi de 1,1 (IC 95% 0,75 a 1,61; p = 0,62), com base em 18% (n = 115) de mortes.

### **Informações adicionais**

Em caso de qualquer questionamento sobre essa nova informação, favor contactar o Serviço de Informação Médica da GSK através do DDG 0800 701 22 33.

Atenciosamente,



Antonio Carlos José  
Diretor Médico e Regulatório  
GSK Brasil

### **Referências**

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 Zurawsky, R Allerton, A Fabi, E Ciruelos, R Parikh, M DeSilvio, S Santillana and 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