

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Prinzregentenplatz 9
D-81675 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

München, 10.12.2012

Wichtige Informationen für Fachkreise zu Tyverb[®] (Lapatinib)

Tyverb[®] (Lapatinib) – Vergleichsdaten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass Kombinationstherapien, die Lapatinib enthalten, in bestimmten Behandlungssituationen weniger wirksam sind als solche, die Trastuzumab (Herceptin[®]) enthalten

Zusammenfassung

- Zwei kürzlich durchgeführte klinische Studien haben eine statistisch signifikant höhere Wirksamkeit von Trastuzumab im Vergleich zu Lapatinib gezeigt. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei Patientinnen, die zuvor noch keine Therapie mit Trastuzumab erhalten hatten.
- Im Einklang mit dem genehmigten Indikationswortlaut* möchten wir die Ärzte daran erinnern, dass Lapatinib in Kombination mit Capecitabin nur Patientinnen verschrieben werden sollte, deren Erkrankung in der metastasierten Situation nach einer vorangegangenen Trastuzumab-Therapie progredient verläuft.

Die in diesem Brief enthaltene Information wurde mit der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgestimmt.

Weitere Informationen zu den Wirksamkeitsbedenken

Kürzlich wurden die Ergebnisse von zwei geplanten Interimsanalysen zu zwei Vergleichsstudien mit Tyverb[®] (Lapatinib) in Kombination mit Chemotherapie gegen Herceptin[®] (Trastuzumab) in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung von HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom berichtet.

- Die erste Studie, EGF111438 (CEREBEL), ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die die Auswirkung einer Kombination aus Lapatinib in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin auf die Inzidenz von ZNS-Metastasen untersucht, die als Lokalisation des ersten Rezidivs bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs auftreten. Die Patientinnen wurden nach vorangegangener Trastuzumab-Therapie (ja versus nein) und der Anzahl der vorangegangenen Therapien in der metastasierten Situation (0 versus ≥ 1 Linie) stratifiziert. Die Studie wurde aufgrund folgender Ergebnisse der Interimsanalyse vorzeitig beendet:
 - Insgesamt niedrige Inzidenz von Ereignissen des ZNS
 - Überlegene Wirksamkeit des Studienarms mit Trastuzumab plus Capecitabin bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

Die Ergebnisse der finalen Auswertung der Studie EGF111438 (CEREBEL), einschließlich der Subgruppenanalysen, sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (siehe Seite 3).

- Die zweite Studie, EGF108919 (COMPLETE), ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs untersucht. Es wurde Lapatinib in Kombination mit einem Taxan, gefolgt von einer Lapatinib-Monotherapie verglichen mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan, gefolgt von einer Trastuzumab-Monotherapie. Tyverb ist in Kombination mit einem Taxan nicht zugelassen.

Auch diese Studie EGF108919 wurde aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Trastuzumab plus Taxan in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) vorzeitig beendet: Das mediane PFS betrug 8,8 Monate im Lapatinib-Arm versus 11,4 Monate im Trastuzumab-Arm; HR: 1,33 (95 % KI: 1,06; 1,67; $p=0,01$). Die Hazard-Rate für das Gesamtüberleben betrug 1,1 (95 % KI: 0,75; 1,61; $p=0,62$), basierend auf 18 % ($n=115$) der Todesfälle.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten aus diesen Studien und in Abstimmung mit der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) werden Sie hiermit daran erinnert, dass Tyverb[®] in Kombination mit Capecitabin nur für Patientinnen mit HER2-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen ist, deren Erkrankung nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen sowie einer Therapie mit Trastuzumab in der metastasierten Situation progredient verläuft*.

Die Fach- und Gebrauchsinformation zu Tyverb[®] wird derzeit aktualisiert und um die Informationen erweitert, dass in bestimmten Behandlungssituationen Tyverb[®]-haltige Schemata sich als weniger wirksam als Trastuzumab-haltige Behandlungsschemata gezeigt haben.

EGF111438 (CEREBEL): Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Beurteilung durch die Prüffärzte und des Gesamtüberlebens (ITT Population, finale Analyse)

	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Beurteilung durch die Prüffärzte ^b		Gesamt-Überleben (OS)	
	Lapatinib + Capecitabin 2000 mg/m ² /Tag	Trastuzumab + Capecitabin 2500 mg/m ² /Tag	Lapatinib + Capecitabin 2000 mg/m ² /Tag	Trastuzumab + Capecitabin 2500 mg/m ² /Tag
ITT-Population (Alle)				
N	271	269	271	269
Ereignisse, n (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Zensiert, beendet	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
Zensiert, noch laufend	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
Median, M. (95 % KI)	6,60 (5,72; 8,11)	8,05 (6,14; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
HR (95 % KI) ^a	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Patientinnen mit vorangegangener Trastuzumab-Therapie				
N	167	159	167	159
Ereignisse, n (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Zensiert, beendet	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
Zensiert, noch laufend	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
Median, M. (95 % KI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95 % KI) ^a	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Patientinnen ohne vorangegangene Trastuzumab-Therapie				
N	104	110	104	110
Ereignisse, n (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Zensiert, beendet	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
Zensiert, noch laufend	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
Median, M. (95 % KI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	- (14,6; -)	- (21,6; -)
HR (95 % KI) ^a	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

Finale Analyse; basierend auf den Daten zum Stichtag 11.06.2012.

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard-Rate; M. = Monate; PFS = progressionsfreies Überleben

- Pike-Schätzer der Hazard-Rate der Behandlungen, <1 weist auf ein niedrigeres Risiko für Tyverb[®] plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin hin
- PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod jeglicher Ursache

Mitteilung von Nebenwirkungen

Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die bei Ihren Patientinnen auftritt, die Tyverb[®] erhalten, sollte an folgende Ansprechpartner weitergeleitet werden:

- An das GlaxoSmithKline Informations- & Service-Center, Tel.: 0800 1 22 33 55
- oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html
Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207
- oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Tel.: 030 400 456 500, Fax: 030 400 456 555, E-Mail: pv@akdae.de

Weitere Informationen

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, können Sie sich gerne an unsere oben genannte Service-Telefonnummer wenden.

Mit freundlichen Grüßen



ppa.
Prof. Dr. med. Torsten Strohmeyer
Leiter Forschung & Medizin



i.V.
Dr. med. Jürgen Dethling
Fachbereichsleiter Onkologie

Literaturverzeichnis

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.

* Auszug aus der Fachinformation zu Tyverb[®]

4.1 Anwendungsgebiete:

Tyverb[®] ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren:

- in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).
- In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis: Die Kombination von Tyverb[®] mit einem Aromatase-Inhibitor ist nicht Gegenstand dieses Informationsschreibens.