



## Sadržaj pisma je odobren od strane Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Poštovani,

Kompanija GlaxoSmithKline kao proizvođač lijeka, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Vam ovim putem dostavlja nove bezbjednosne informacije vezane za lijek **Tyverb (lapatinib)**.

Komparativni podaci su pokazali da su pojedini terapijski režimi koji sadrže lapatinib manje efikasni od terapijskih režima koji sadrže Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab).

### Sažetak

- Dvije nedavne studije pokazale su značajnu statističku superiornost vezanu za efikasnost trastuzumaba u poređenju sa lapatinibom. Ovaj efekat je naročito bio izražen kod pacijenata koji prethodno nijesu koristili trastuzumab.
- Lijek Tyverb<sup>®</sup> ne bi trebalo propisivati u kombinaciji sa kapecitabinom, osim kod pacijenata koji su progredirali na terapiji trastuzumabom, a u saglasnosti sa odobrenom indikacijom.

Informacija sadržana u ovom pismu je potvrđena od strane Evropske agencije za lijekove.

### Dodatne informacije vezane za podatke o efikasnosti

Nedavno objavljeni rezultati interim analize iz dvije komparativne studije za lijek Tyverb<sup>®</sup> u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na lijek Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) u kombinaciji sa hemoterapijom kod HER2 pozitivnih pacijenata sa metastatskim kancerom dojke su pokazali:

- EGF111438/CEREBEL je randomizovana studija faze III koja poredi efekat lapatiniba u kombinaciji sa kapecitabinom u odnosu na trastuzumab u kombinaciji sa kapecitabinom na učestalost moždanih metastaza kao mjesta prvog recidiva kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim tumorom dojke. Pacijenti su bili grupisani na osnovu prethodne terapije trastuzumabom (da ili ne) i broja prethodnih terapija metastatske bolesti (0 ili  $\geq 1$  linije). Studija je prekinuta ranije zbog rezultata interim analize koji su pokazali:
  - Malu incidencu moždanih metastaza
  - Superiornu efikasnost trastuzumab i kapecitabin grane u pogledu preživljavanja bez progresije kao i pogledu ukupnog preživljavanja

Rezultati finalne analize studije EGF111438/CEREBEL, uključujući analizu podgrupe zasnovanu na prethodnom režimu sa trastuzumabom prikazani su u tabeli ispod:

**Studija EGF111438/CEREBEL: Kaplan-Meier analiza procjene istraživača vezana za preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje (ITT populacija, konačna analiza)**

	Procjena istraživača PFS <sup>b</sup>		Ukupno preživljavanje	
	Lapatinib+ Kapecitabin 2000 mg/m <sup>2</sup> /d an	Trastuzumab+ Kapecitabin 2500 mg/m <sup>2</sup> / dan	Lapatinib+ Kapecitabin 2000 mg/m <sup>2</sup> /d an	Trastuzumab + Kapecitabin 2500 mg/m <sup>2</sup> /d an
<b>ITT populacija (svi)</b>				
N	271	269	271	269
Događaji, n(%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Cenzurisani, završeni	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
Cenzurisani, u toku	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
Medijana, mo (95% CI)	6.60 (5.72, 8.11)	8.05 (6.14, 8.9)	22.7 (19.5, -)	27.3 (23.7, -)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	1.30 (1.04, 1.64)		1.34 (0.95, 1.90)	
<b>Pacijenti koji su prethodno dobijali trastuzumab</b>				
N	167	159	167	159
Broj dogadjaja(%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Cenzurisani, završeni	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
Cenzurisani, u toku	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
Medijana,(mese ci) (95% CI)	6.6 (5.7, 8.3)	6.1 (5.7, 8.0)	22.7 (20.1, -)	27.3 (22.5, 33.6)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	1.13 (0.85, 1.50)		1.18 (0.76, 1.83)	
<b>Pacijenti koji prethodno nisu primali trastuzumab</b>				
N	104	110	104	110
Broj dogadjaja(%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Cenzurisani, završeni	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
Cenzurisani, u toku	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
Medijana, mo (95% CI)	6.3 (5.6, 8.1)	10.9 (8.3, 15.0)	-(14.6, -)	-(21.6,-)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	1.70 (1.15, 2.50)		1.67 (0.94, 2.96)	

Konačna analiza; na osnovu podataka dobjenih 11 juna 2012

CI = Interval povjerenja; HR = stopa rizika; mo = mjeseci; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti

a. Pik procjene od terapijskog HR, <1 ukazuje na manji rizik za lapatinib+kapecitabin u odnosu na trastuzumab + kapecitabin

b. PFS je definisan kao vrijeme od randomizacije do perioda najranije progresije bolesti ili smrtnog ishoda bilo kog uzroka

- Druga studija, EGF108919 (COMPLETE), je randomizovana faze III studija koja poredi aktivnost lapatiniba sa taksanima praćena samo lapatinibom u odnosu na trastuzumab sa taksanima praćena sa trastuzumabom kao prvom terapijskom linijom kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke. Lijek Tyverb<sup>®</sup> nije odobren u kombinaciji sa taksanima.

Studija EGF108919 je takođe stopirana ranije zbog superiornije efikasnosti trastuzumab-taksani grane u pogledu preživljavanja bez progresije: srednji PFS bio je 8,8 mjeseci u grani sa lapatinibom u odnosu na 11,4 mjeseci u grani sa trastuzumabom: HR; 1.33 (95% CI; 1.06, 1.67, P=0,01). HR za ukupno preživljavanje bio je 1,1 ( 95% CI: 0,75, 1.61, P=0,62) na osnovu 18% (n=115) smrtnih ishoda.

Imajući u vidu raspoložive podatke iz ovih studija i u dogovoru sa Evropskom agencijom za lijekove (EMA), podsjećamo Vas da je lijek Tyverb<sup>®</sup> u kombinaciji sa kapecitabinom odobren kod pacijenata sa uzapredovalom ili metastatskom bolešću sa progresijom uz prethodno prateću terapiju, koja mora uključivati antracikline i taksane kao i terapiju sa trastuzumabom u slučaju metastaza .

Osnovne informacije o lijeku Tyverb<sup>®</sup> su ažurirane informacijama koje se odnose na određene terapijske režime sa lapatinibom za koje se pokazalo da su manje efikasni u odnosu na terapijske režime koji sadrže trastuzumab.

### **Poziv na prijavljivanje**

U skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list CG br. 56/11), molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore. Prijavljivanje se vrši pomoću odgovarajućeg obrasca koji možete preuzeti sa web portala CALIMS (<http://calims.me>) i dostaviti na jedan od sljedećih načina:

poštom: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore  
II Crnogorskog bataljona bb  
81000 Podgorica  
telefaksom: 020 310 280  
elektronskom poštom: [nezeljenadejstva@calims.me](mailto:nezeljenadejstva@calims.me)

Ukoliko imate bilo kakva dodatna pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije molimo Vas da kontaktirate:

GlaxoSmithKline Export Limited, Velika Britanija - dio stranog društva, Podgorica

adresa: Bulevar Džordža Vašingtona 19, 81 000 Podgorica

telefaks: +382 20 228 218

telefon: +382 20 228 218

S poštovanjem,

  
Tanja Radulovic  GlaxoSmithKline  
Export Limited, Velika Britanija  
Dio stranog društva - Podgorica  
Key Account Manager  
Odgovorna osoba za farmakovigilancu

#### Reference

--- 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.