

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



Docteur Pierre Jamous  
Avenue Pascal 2-4-6

1300 WAVRE

Wavre, le 10 décembre 2012

GlaxoSmithKline  
Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Site Apollo  
Avenue Pascal 2-4-6  
B-1300 Wavre  
Tel. +32 (0)10 35 85 00  
[www.gsk.com](http://www.gsk.com)

#### Communication directe aux professionnels de la santé

**Tyverb (lapatinib)** – Des données comparatives ont montré que les schémas à base de lapatinib sont moins efficaces que les schémas à base d'Herceptin (trastuzumab) dans certains protocoles.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

#### Résumé

- Deux études récentes ont montré que l'efficacité du trastuzumab est supérieure à celle du lapatinib, ce, d'une manière statistiquement significative. Cet effet a été particulièrement marqué chez les patientes qui n'avaient pas été précédemment exposées au trastuzumab.
- Il est rappelé aux prescripteurs que Tyverb ne peut être prescrit en association avec la capécitabine que chez des patientes ayant montré une progression de la maladie sous trastuzumab, utilisé conformément à l'indication approuvée.

Les informations contenues dans cette lettre ont été avalisées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de santé (AFMPS).

## Informations complémentaires relatives à l'efficacité

Il a récemment été rapporté des résultats d'analyses intermédiaires prévues au protocole de deux études comparant Tyverb combiné à une chimiothérapie à Herceptin (trastuzumab) combiné à une chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 positif.

- EGF111438/CEREBEL est une étude randomisée de phase III comparant l'effet du lapatinib combiné à la capécitabine à celui du trastuzumab combiné à la capécitabine sur l'incidence du SNC en tant que site de première rechute chez des femmes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 positif. Les patientes étaient catégorisées sur base d'un traitement antérieur par trastuzumab (oui ou non), et en fonction du nombre de traitements antérieurs pour la maladie métastatique (ligne 0 vs  $\geq$  ligne 1). L'étude a été arrêtée prématurément parce que l'analyse intermédiaire a montré :
  - une faible incidence d'événements au niveau du SNC
  - une efficacité supérieure du groupe 'trastuzumab plus capécitabine' en termes de survie sans progression et de survie globale
- Les résultats de l'analyse finale de l'étude EGF111438/CEREBEL, y compris l'analyse des sous-groupes basés sur un traitement antérieur par trastuzumab, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Étude EGF111438/CEREBEL : Analyses Kaplan-Meier de la survie sans progression et de la survie globale évaluées par l'investigateur (population ITT, analyse finale)**

	PFS évaluée par l'investigateur <sup>b</sup>		Survie globale	
	Lapatinib+ capécitabine 2.000 mg/m <sup>2</sup> /jour	Trastuzumab+ capécitabine 2.500 mg/m <sup>2</sup> /jour	Lapatinib+ capécitabine 2.000 mg/m <sup>2</sup> /jour	Trastuzumab+ capécitabine 2.500 mg/m <sup>2</sup> /jour
<b>Population ITT (tous)</b>				
N	271	269	271	269
Événements, n (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Censurés, terminés	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
Censurés, en cours	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
Médiane, mo (IC à 95 %)	6,60 (5,72 - 8,11)	8,05 (6,14 - 8,9)	22,7 (19,5 - /)	27,3 (23,7 - /)
HR (IC à 95 %) <sup>a</sup>	1,30 (1,04 - 1,64)		1,34 (0,95 - 1,90)	
<b>Sujets qui avaient précédemment reçu du trastuzumab</b>				
N	167	159	167	159
Événements, n (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Censurés, terminés	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
Censurés, en cours	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
Médiane, mo (IC à 95 %)	6,6 (5,7 - 8,3)	6,1 (5,7 - 8,0)	22,7 (20,1 - /)	27,3 (22,5 - 33,6)
HR (IC à 95 %) <sup>a</sup>	1,13 (0,85 - 1,50)		1,18 (0,76 - 1,83)	

Sujets qui n'avaient pas précédemment reçu de trastuzumab				
N	104	110	104	110
Événements, n (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Censurés, terminés	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
Censurés, en cours	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
Médiane, mo (IC à 95 %)	6,3 (5,6 - 8,1)	10,9 (8,3 - 15,0)	- (14,6 - /)	- (21,6 - /)
HR (IC à 95 %) <sup>a</sup>	1,70 (1,15 - 2,50)		1,67 (0,94 - 2,96)	

Analyse finale ; basée sur les données d'une date seuil du 11 juin 2012.

IC : intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; mo = mois ; PFS = progression free survival (= SSP pour 'survie sans progression')

<sup>a</sup> Estimation du Pic du rapport de risque du traitement : < 1 indique un risque plus faible pour lapatinib+capécitabine par rapport à trastuzumab +capécitabine

<sup>b</sup> La PFS était définie comme étant le délai écoulé depuis la randomisation jusqu'à la première date de progression de la maladie ou au décès de toutes causes, ou jusqu'à la date de censure

- La seconde étude, EGF108919 (COMPLETE), est une étude randomisée de phase III comparant l'activité de la combinaison lapatinib plus taxane suivie de lapatinib seul à la combinaison trastuzumab plus taxane suivie de trastuzumab comme traitement de première ligne pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif. Tyverb n'est pas autorisé pour être utilisé en combinaison avec un taxane.

L'étude EGF108919 a également été arrêtée prématurément en raison de l'efficacité supérieure du groupe trastuzumab plus taxane en termes de survie sans progression (= SSP) : la SSP médiane était de 8,8 mois dans le groupe contenant du lapatinib contre 11,4 mois dans le groupe contenant du trastuzumab ; HR : 1,33 (IC à 95 % : 1,06, 1,67 ; p = 0,01). Le hazard ratio pour la survie globale était de 1,1 (IC à 95 % : 0,75, 1,61 ; p = 0,62), sur la base de 18 % de décès (n = 115).

Au vu des données disponibles émanant de ces études, et en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), nous vous rappelons que Tyverb combiné à la capécitabine est autorisé pour traiter les patientes présentant une maladie avancée ou métastatique avec progression après un traitement antérieur, qui doit avoir inclus des anthracyclines et des taxanes, et un traitement par trastuzumab dans le contexte métastatique.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice de Tyverb ont été mis à jour en y ajoutant une information mentionnant que, dans certains protocoles, les schémas à base de lapatinib se sont avérés moins efficaces que les schémas à base de trastuzumab.

#### Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Tyverb (lapatinib) au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica.


La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01, ou encore par e-mail à l'adresse [adversedrugreactions@afmps-fagg.be](mailto:adversedrugreactions@afmps-fagg.be).

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals sa/nv au numéro de téléphone 010/85 30 18 ou par e-mail à l'adresse [belgium-safetyreport@gsk.com](mailto:belgium-safetyreport@gsk.com).

**Informations complémentaires concernant Tyverb (lapatinib)**

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires concernant le Tyverb (lapatinib), vous pouvez contacter le Département Médical de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals sa/nv au numéro 010/85 52 00 ou par e-mail à l'adresse [be.medinfo@gsk.com](mailto:be.medinfo@gsk.com).

Sincères salutations,



Dr. Arne Hugo  
Director Medical Affairs and Clinical Development  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals sa/nv

**Références**

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).Abstract submitted to ESMO 2012