RegioneEmiliaRomagna

Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

Documento relativo a:

LAPATINIB

Settembre 2011

Lapatinib

Indicazioni registrate

Il lapatinib ha ricevuto la seguente estensione delle indicazioni terapeutiche:[1]

Tumore della mammella
Tyverb è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2):
- *In associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi.*

Trattamento di riferimento disponibile

La terapia di riferimento utilizzata per il trattamento della neoplasia mammaria in pazienti metastatici, con malattia ormonosensibile che iperesprime ErbB2 (HER2), si basa sull'associazione tra inibitori dell'aromatasi e il trastuzumab.

Meccanismo d'azione

Il lapatinib (appartenente alla classe delle 4-anilinochinazoline) è un inibitore di entrambi i recettori, EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), della tirosin chinasi cellulare. Dissociandosi lentamente dai recettori, il lapatinib inibisce la crescita Erb-indotta delle cellule tumorali.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto dell'estensione delle indicazioni terapeutiche provengono da uno studio di fase III multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio EGF30008).[1,2]
Sono state coinvolte 1286 pazienti in post-menopausa con:

- tumore al seno avanzato o metastatico non precedentemente pretrattato
- positività recettoriale HER2
- *estrogen receptor* (ER) e/o *progesterone receptor* (PR) positivo e/o positivi
- frazione di eiezione cardiaca nella norma
- nessuna restrizione di età.

Le pazienti sono state suddivise in 2 sottogruppi:

- pazienti che iperesprimono HER2 (n=219)
- pazienti che non iperesprimono HER2 (n=952).

Per le restanti pazienti (n=115) non si è potuto classificare lo status HER2 a causa del materiale tumorale insufficiente.

Per entrambi i sottogruppi, la popolazione è stata divisa in due bracci di trattamento:

- lapatinib 1500 mg/die + letrozolo 2,5 mg/die
- placebo + letrozolo 2,5 mg/die.

L'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione della *Progression-free Survival* (PFS) definita come il tempo che intercorre dalla randomizzazione alla progressione della malattia o la morte, a seconda di quale evento si è verificato per primo; mentre tra gli endpoint secondari è stata valutata l'*Overall Response Rate* (ORR).
È stata eseguita un'analisi per sottogruppi e per *Intention to Treat* (ITT).[2] Nelle tabelle sottostanti sono riportati i dati che è stato possibile reperire in letteratura.

Pazienti che iperesprimono HER2 [1]

L'associazione lapatinib + letrozolo ha determinato un aumento statisticamente significato sia del PFS mediano sia dell'ORR. Infatti, nel braccio trattato con letrozolo + placebo si registra una PFS di 3,0 mesi vs 8,2 mesi del braccio trattato con lapatinib + placebo; analogamente, l'ORR registrato è migliorato in modo statisticamente significativo dal 14,8% al 27,9% (placebo + letrozolo vs lapatinib + letrozolo rispettivamente; vedere tabella 1).

Tabella 1. Endpoint primario e secondario nelle pazienti con iperespressione di HER2

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio	Odds Ratio
PFS mediano (settimane)	35,4 (24,1 – 39,4)	13,0 (12,0 – 23,7)	0,71 (IC: 0,53 – 0,96) p= 0,019	-
ORR	27,9% (19,8 – 37,2)	14,8% (8,7 – 22,9)	-	0,4 (IC: 0,2 – 0,9) p= 0,021

Pazienti che non iperesprimono HER2 [2]

I dati precedenti non sono stati, invece, confermati nella popolazione di pazienti che non iperesprimevano HER2 (vedere tabella 2).

Tabella 2. Endpoint primario e secondario nelle pazienti senza iperespressione di HER2

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio
PFS mediano (settimane)	59,7 (48,6 – 69,7)	58,3 (47,9 – 62,0)	0,90 (IC: 0,77 – 1,05) p= 0,188
ORR	32,6%	31,6%	-

Analisi ITT [2]

Complessivamente, il dato può essere riassunto come nella tabella 3 di seguito:

Tabella 3. Analisi endpoint primario e secondario ITT

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio
PFS mediano (settimane)	47,6	43,2	0,86 (IC: 0,76 – 0,98) p= 0,026
ORR	33%	32%	-

Sicurezza

I dati di sicurezza si riferiscono ai pazienti che hanno ricevuto almeno un trattamento: 654 per il braccio trattato con lapatinib + letrozolo e 624 pazienti per il braccio trattato con placebo + letrozolo.

Una maggiore incidenza di eventi avversi è stata registrata per il gruppo trattato con l'associazione lapatinib + letrozolo rispetto al gruppo in monoterapia con il letrozolo (96% vs 86% rispettivamente).
Gli eventi avversi di maggior rilievo, che in alcuni casi si sono verificati con una incidenza tripla per l'associazione del lapatinib rispetto alla monoterapia (diarrea: 64% vs 20%; rash: 50% vs 15%), sono elencati nella tabella 2 sottostante:

Tabella 2. Incidenza delle principali reazioni avverse

	Numero (%) dei soggetti	
Evento avverso	**lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg (n=654)**	**placebo + letrozolo 2,5 mg (n= 624)**
diarrea	419 (64)	124 (20)
rash cutaneo	328 (50)	93 (15)
epatotossicità	98 (15)	50 (8)
alterazioni delle unghie	73 (11)	6 (<1)
riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra	32 (5)	15 (2)
eventi polmonari	1 (<1)	0
totale	**533 (81)**	**228 (37)**

Inoltre, dall'analisi emerge che queste reazioni avverse sono correlate alle terapie poiché legate all'inibizione di EGFR o HER2 (ad es. diarrea e rash si manifestano per inibizione di EGFR; gli eventi cardiaci per inibizione di HER2).
Infine, il tasso totale di morte è uguale nei due trattamenti a confronto (37% ciascuno); analogamente, la prima causa di morte è stata per entrambi i bracci la progressione della malattia, che si è verificata nel 35% dei casi in ambo i gruppi. [2-4]

Costo[*]

Una confezione di lapatinib contenente 70 compresse da 250 mg ha un prezzo di 1105,56 €.
Per l'indicazione in esame, la scheda tecnica del lapatinib prevede la somministrazione di 1500mg/die (6 compresse) del principio attivo. Il costo di un ciclo di terapia (21 giorni) con lapatinib è pari a 1989,54 €.

Una confezione di trastuzumab contenente 1 fiala da 150 mg ha un prezzo di 608,39 €.
Per l'indicazione in esame, la scheda tecnica del trastuzumab indica due possibili regimi terapeutici:

1. dose di carico di 8 mg/kg seguita da dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni 3 settimane;
2. dose di carico di 4 mg/kg seguita da dose di mantenimento di 2 mg/kg ogni settimana.

Un ciclo di 21 giorni di trattamento con il trastuzumab, per una paziente di 70 kg, prevede la spesa di:

1. 2273,6 € per la dose di carico (con uno spreco di 40 mg pari a 162,4 €) + 1705,2 € per una dose di mantenimento al 21° giorno (con uno spreco di 30 mg pari a 121,8 €);
2. 1136,8 € per la dose di carico (con uno spreco di 20 mg pari a 81,2 €) + 1705,2 € per 3 dosi di mantenimento al 21° giorno (con uno spreco totale per le tre somministrazioni di 30 mg pari a 121,8 €)[†].

Conclusioni

Nonostante i limiti dello studio clinico EGF30008, tra cui il mancato confronto con il trastuzumab, farmaco autorizzato per la medesima indicazione, la qualità delle evidenze a supporto del lapatinib appare moderata con un rapporto beneficio/rischio accettabile.
La CRF decide di recepire la nuova indicazione del lapatinib come farmaco di I linea in associazione a inibitori dell'aromatasi in donne in post-menopausa con malattia metastatica che iperesprime HER2, ER e/o PR positivo, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.

[*] Prezzo ex factory senza gli sconti obbligatori previsti.
[†] Nell'analisi dei costi non è stato considerata la terapia in associazione a base di inibitore dell'aromatasi in quanto prevista per entrambi i principi attivi al medesimo schema posologico.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Tyverb. Procedure Doc.Ref.:EMEA/CHMP/125079/2010.

2. Johnston S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-5546.

3. Curran MP. Lapatinib in postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs* 2010; 70(11): 1411-1422.

4. Sherril B. et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in comparison with lapatinib. *Oncologist* 2010; 15(9): 944-953.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011