

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

LAPATINIB

Giugno 2009

Lapatinib

Indicazioni terapeutiche registrate

Lapatinib, in associazione con capecitabina, è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2 (HER2). La malattia deve essere in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.

Il lapatinib è stato approvato dall'EMA con la “*Conditional approval*”. Tale procedura di approvazione provvisoria (12 mesi) viene applicata quando il CHMP basa l'opinione positiva su dati non ancora esaurienti ma che indicano un rapporto rischio-beneficio positivo. La casa farmaceutica si impegna a fornire ulteriori dati con nuovi studi clinici.

Lapatinib, un 4-anilinochinazolina, è un inibitore della tirosina chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e ErbB2 (HER2), con una lenta dissociazione da questi recettori (emivita uguale o superiore a 300 minuti). Lapatinib inibisce la crescita ErbB-indotta delle cellule tumorali in vitro e in vari modelli animali.

Evidenze disponibili per il farmaco

L'autorizzazione al commercio è stata concessa sulla base di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, controllato in aperto, in cui il lapatinib alla dose di 1250 mg al giorno per via orale tutti i giorni (21 giorni di ciclo terapeutico) + capecitabina 2000 mg/m² al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo terapeutico di 21 giorni (198 pazienti) è stato confrontato con la sola capecitabina 2500 mg/m² al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo terapeutico di 21 giorni (201 pazienti).

I criteri di inclusione prevedevano: carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo precedente trattamento che includeva taxani, antracicline e trastuzumab, e sovraespressione dell'ErbB2 (HER2).

L'end-point primario era rappresentato dal tempo alla progressione (*time to progression*, TTP). Gli end point secondari erano rappresentati dalla sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS), dalla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), dal tasso di risposta (*overall response rate*), dal tasso di beneficio clinico (*clinical benefit rate*), dal punteggio relativo alla qualità della vita ecc. I risultati sono stati analizzati dagli sperimentatori e da un comitato indipendente.

La TTP mediana valutata dagli sperimentatori è risultata di 23,9 settimane vs 18,3 settimane per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (vantaggio di circa 5 settimane a favore dell'associazione, Hazard ratio = 0,72 CI 95% 0,56-0,92), mentre il risultato ottenuto dal comitato indipendente è stato di 27,1 settimane vs 18,6 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (vantaggio di circa 8 settimane a favore dell'associazione, Hazard ratio = 0,57, CI 95% 0,43-0,77).

La PFS mediana valutata dal comitato indipendente nel 2005 è stata di 36,7 settimane contro 17,9 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (Hazard ratio = 0,47, CI 95% 0,33-0,67), mentre lo stesso dato misurato nel 2006 è stato di 27,1 settimane vs 17,6 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (Hazard ratio = 0,55, CI 95% 0,41-0,74);

Dal punto di vista della OS, sono state compiute 4 valutazioni, nessuna delle quali ha raggiunto la significatività statistica (vedi tabella seguente).¹

Table 15 - Summary of Overall Survival (ITT Population)

Dataset/Subjects/Events	Median OS (weeks)		HR (95% CI) (p value)
	C	L+C	
15 November 2005 / 324 / 71	NR	58.9	0.92 (0.58, 1.46) 0.717
03 April 2006 / 399 / 119	66.6	67.7	0.78 (0.55, 1.12) 0.177
15 March 2007 / 408 / 240	65.9	76.3	0.86 (0.67, 1.11) 0.242
28 September 2007/408/302	65.9	74.0	0.9 (0.71, 1.12) 0.336

Da un'analisi secondaria è emerso che le pazienti trattate con lapatinib + capecitabina avevano un minor rischio di metastasi cerebrali rispetto alla monoterapia. Tuttavia, il CHMP ha evidenziato che sulla base dei dati disponibili, questo effetto non si può attribuire al lapatinib e comunque è da confermare con studi *ad hoc*.

Durante la sperimentazione clinica, gli effetti avversi più frequenti della combinazione lapatinib + capecitabina sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale (diarrea, nausea e vomito) e della cute (eritrodimesia palmo-plantare e rash). Il farmaco ha determinato effetti avversi cardiovascolari, in particolare la riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, dispnea, insufficienza cardiaca e palpitazioni. Si è evidenziato inoltre un aumento degli enzimi epatici.

Nella fase post marketing, come si evince dal sito dell'FDA che ha autorizzato il farmaco nel marzo 2007, sono emerse segnalazioni di epatotossicità grave (talvolta fatale), casi di prolungamento dell'intervallo QT, nonché segnalazioni di polmoniti e di malattia interstiziale polmonare². Nella scheda tecnica in lingua italiana disponibile sul sito EMEA non c'è riferimento al possibile prolungamento dell'intervallo QT.

Il CHMP ha obiettato sulla scelta dell'end point primario (TTP) dello studio e sul fatto che i risultati modesti ma statisticamente significativi non siano corrispondenti ad un aumento significativo della sopravvivenza complessiva (OS). Peraltro, le linee guida dell'EMA sulla sperimentazione dei farmaci oncologici sottolineano che per gli studi confermativi *“Alternative primary endpoints, such as TTP, TTF or EFS might uncommonly be appropriate. This has to be fully justified and it is recommended that prior regulatory agreement is sought in these cases.”*³

Ad oggi, nella letteratura pubblicata, non si reperiscono altri studi clinici o informazioni che possano contribuire a determinare il ruolo in terapia del lapatinib.

Conclusione

Il farmaco si colloca come ultima linea terapeutica nel trattamento del carcinoma mammario avanzato o metastatico dopo trattamento con antracicline, taxani e trastuzumab. Sebbene l'effetto del farmaco sia risultato modesto sull'end point primario surrogato (TTP) e senza corrispondere ad un prolungamento della sopravvivenza complessiva, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito temporaneamente nel PTR in attesa che il CHMP si esprima in maniera definitiva.

Bibliografia

- 1) Doc EMEA: EMEA/302222/2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-en6.pdf>
- 2) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/022059s004b1.pdf>
- 3) CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 giugno 2009