

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MAIO HOSPITALAR

DCI – LAPATINIB

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5121751	<b>TYVERB</b>	Embalagem de 140 comprimidos revestidos por película (blister), doseados a 250 mg	*	*	Glaxo Group, Ltd
5393103*		Embalagem de 140 comprimidos revestidos por película (frasco), doseados a 250 mg	*	*	

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização:** 01/02/2011

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE07

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Tyverb é indicado para o tratamento de doentes com cancro da mama, cujos tumores sobre-expressam o HER2 (ErbB2);

- em associação com capecitabina para os doentes com cancro da mama avançado ou metastizado com doença progressiva após terapêutica prévia, que deve ter incluído antraciclina e taxanos e terapêutica com trastuzumab, em contexto metastático (ver secção 5.1).

- em associação com um inibidor da aromatase para mulheres pós-menopáusicas com doença metastizada com receptores hormonais positivos, não elegíveis no presente para quimioterapia. Os doentes no estudo de registo não foram previamente tratados com trastuzumab ou com um inibidor da aromatase (Ver secção 5.1).

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O lapatinib apresenta valor terapêutico acrescentado nas suas duas indicações clínicas em doentes sejam HER2+.

O custo da terapêutica com lapatinib é inferior ao custo das terapêuticas seleccionadas como comparadoras.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O lapatinib, uma 4-anilinoquinazolina, é um inibidor do receptor da tirosina cinase no domínio intracelular, de ambos os EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2) (valores estimados de <math>K_{i_{app}}</math> de 3 nM e 13 nM, respectivamente) com uma dissociação lenta a partir destes receptores (tempo de semi-vida superior ou igual a 300 minutos). O lapatinib inibe o crescimento das células tumorais associadas a ErbB <i>in vitro</i> e em vários modelos animais.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador seleccionado</b></p>	<p><u>Para a primeira indicação clínica:</u> comparar lapatinib + capecitabina com trastuzumab + capecitabina (estudo GBG 26/BIG 3-05):</p> <p>lapatinib (1250 mg/dia, de modo contínuo) + capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup> por dia, vezes 14 dias, descansando em seguida 7 dias, e recomeçando) vs trastuzumab (8 mg/Kg e três semanas depois 6 mg/Kg a cada 3 semanas) + capecitabina (2500 mg/m<sup>2</sup> por dia, vezes 14 dias, descansando em seguida 7 dias, e recomeçando). O trastuzumab foi escolhido como comparador porque foi demonstrado que as doentes continuam com este tratamento até à morte.</p> <p>Duração da terapêutica: considerar a sobrevivência mediana de 74 semanas</p> <p><u>Para a segunda indicação clínica:</u> comparar lapatinib com trastuzumab (RCMs)</p> <p>Lapatinib (1500 mg/dia, de modo contínuo) vs trastuzumab (Dose de carga de 4 mg / Kg; dose de manutenção a iniciar uma semana depois - 2 mg/Kg por semana).</p> <p>Duração da terapêutica: considerar a sobrevivência mediana de 36 semanas</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p><b>Estudo EGF100151</b></p> <p>Numa análise actualizada dos dados de sobrevivência global (RCM), verifica-se que com lapatinib (1250 mg/dia) + capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup>/dia) (n=207) versus capecitabina (2500 mg/m<sup>2</sup>/dia) (n=201), o número de indivíduos que morreram foi de 148 e 154, respectivamente, sendo a média de sobrevivência global de 74,0 e 65,9 semanas, respectivamente (risco relativo de 0,9 e “p” de 0,30), havendo, assim, a morte, em média, ao fim de 8,1 semanas de tratamento (em relação ao placebo).</p> <p>Este estudo demonstrou valor terapêutico acrescentado, embora nas condições deste ensaio clínico, tenha sido ligeiro.</p>

### **Estudo GBG 26/BIG 3-05**

Este é um ensaio clínico aleatorizado em que 78 doentes foram tratadas com capecitabina e placebo e outras 78 doentes foram tratadas com capecitabina e trastuzumab. O tempo médio para progressão foi de 5,6 meses no primeiro grupo e 8,2 meses no segundo, e a média de sobrevivência global com a capecitabina + placebo foi de 20,4 meses e com capecitabina + trastuzumab foi de 25,5 meses, o que significa uma diferença de 5,1 meses, o que é um valor superior ao obtido com a associação do lapatinib com a capecitabina. Porém, os doentes não têm as mesmas características, tendo os do lapatinib já tomado trastuzumab. O mais correcto seria comparar um braço de estudo com trastuzumab e outro com lapatinib, ambos associados à capecitabina. Contudo, este estudo não existe.

### **Estudo EGF30008**

Este ensaio de Fase III foi aleatorizado, em dupla-ocultação e controlado com placebo. O estudo envolveu doentes que não tinham recebido previamente terapêutica para a doença metastática. Os doentes foram aleatorizados para receber letrozol 2,5 mg uma vez por dia mais lapatinib 1500 mg uma vez por dia, ou letrozol com placebo.

Houve demonstração de valor acrescentado do lapatinib nas condições deste ensaio clínico.

Considerando a associação trastuzumab com anastrozol, verificou-se que a sobrevivência livre de progressão duplicou, quando comparada com o anastrozol (4,8 meses versus 2,4 meses). Relativamente aos outros parâmetros, com a associação obtiveram: resposta global (16,5% versus 6,7%); taxa de benefício clínico (42,7% versus 27,9%); tempo até progressão (4,8 meses versus 2,4 meses). No que diz respeito ao tempo até resposta e duração da resposta, não foram registadas diferenças entre os braços. Nos doentes do braço da associação, a sobrevivência global mediana foi aumentada em 4,6 meses. A diferença não foi estatisticamente significativa; no entanto, mais de metade dos doentes do braço de anastrozol (em monoterapia), mudaram para um regime contendo trastuzumab, após progressão da doença. Ou seja, os resultados serão tendencialmente melhores para o lapatinib.

As sobrevivências globais medianas adicionais para o lapatinib e para o trastuzumab foram de 22,4 semanas e 4,6 meses (18,4 semanas), respectivamente, o que significa benefício adicional para o lapatinib.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	PMD
<b>Tipo de análise</b>	Análise de minimização de custos
<b>Vantagem económica</b>	<p>Na primeira indicação MBC (doentes com cancro da mama avançado ou metastizado), a associação lapatinb + capecitabina apresenta um custo de inferior ao custo de tratamento da associação trastuzumab e capecitabina.</p> <p>Na segunda indicação RH+ (mulheres pós-menopáusicas com doença metastizada com receptores hormonais positivos, não elegíveis no presente para quimioterapia), o lapatinib apresenta um custo inferior ao custo de tratamento com trastuzumab.</p>

### 4. OBSERVAÇÕES

Este medicamento foi sujeito a uma "Autorização de introdução no Mercado Condicionada". Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente nova informação sobre este medicamento e o RCM será actualizado se necessário.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do Tyverb®
2. RCM do Herceptin®
3. Scientific Discussion da EMA para o Herceptin® e para o Tyverb®
4. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study”, de Minckwitz et al. (J Clin Oncol 27, 2009)
5. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18, 20
6. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18, 2009



GOVERNO DE  
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



Autoridade Nacional do Medicamento  
e Produtos de Saúde I.P.