

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LAPATINIB ATC LO1XE07
(TYVERB®)**

Presentata da componente della Commissione PTR

In data luglio 2009

Per le seguenti motivazioni

Trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2(HER2). La malattia deve essere in progressione dopo un trattamento comprendente antracicline, taxani e trastuzumab.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il carcinoma metastatico della mammella è la principale causa di morte per cancro nella popolazione femminile a livello mondiale, causando oltre 400.000 decessi per anno. Tra le varie forme di carcinoma della mammella circa il 25-30% iperesprime il recettore per il fattore di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con un rischio di progressione di malattia e di decesso, per le donne che presentano questa tipologia di tumore, più elevato rispetto a quelle il cui tumore non iperesprime HER2. Allo scopo di migliorare il trattamento di questa neoplasia sono state sviluppate diverse strategie terapeutiche mirate per bloccare le vie di segnale mediate da HER2.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Fino ad oggi il Trastuzumab (Herceptin), un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega al dominio extracellulare della proteina recettoriale HER2, rappresentava l'unico farmaco in commercio per il trattamento del carcinoma della mammella HER2-positivo, sia nel tumore avanzato che negli stadi iniziali. Nel tempo il carcinoma mammario HER2 + sviluppa una resistenza al Trastuzumab e, per tale motivo, esiste la necessità di valide alternative per bloccare le vie di segnale mediate da HER2.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Lapatinib (TYVERB) è classificato come segue:

Confezione: 250 mg compressa rivestita con film uso orale blister 70 compresse –AIC n.038633018/E(in base 10), 14UZKU (in base 32).

Classe di rimborsabilità: H (OSP2).

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile o in ambito extraospedaliero secondo le disposizioni delle regioni e delle Provincie Autonome.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

LAPATINIB (TYVERB®) è stato autorizzato all'immissione in commercio in data 10 Giugno 2008 con EU/1/07/440/001-002. In Italia l'AIC è stata pubblicata nella G.U. n°114 del 19/05/2009, per le seguenti indicazioni:

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

La somministrazione è per via orale (1 compressa contiene Lapatinib ditosilato monoidrato, equivalente a Lapatinib 250 mg.), la dose raccomandata è di 1250 mg (ovvero 5 compresse) una volta al giorno in modo continuativo. Tale dose non deve essere suddivisa. Deve essere assunto almeno un'ora prima o un'ora dopo l'assunzione di cibo, per minimizzare la variabilità del singolo paziente, la somministrazione di Lapatinib deve essere standardizzata in relazione all'assunzione dei pasti, per esempio deve essere sempre assunto prima di un pasto. Le dosi omesse non devono essere integrate e il dosaggio deve essere ripristinato con la successiva dose giornaliera prevista. Lapatinib deve essere assunto in associazione con Capecitabina (compresse), la cui dose raccomandata è di 2000 mg/mq al giorno, suddivisa in due somministrazioni, distanziate da 12 ore, dal giorno 1 al giorno 14 di un ciclo di 21 giorni. La Capecitabina deve essere assunta con il cibo o entro 30 minuti dall'assunzione del pasto.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lapatinib (TYVERB®, Glaxo-SmithKline), è una molecola di piccole dimensioni, somministrata per via orale, che inibisce la tirosina kinasi di HER2 ed il recettore per il fattore di crescita epidermico di tipo 1 (EGFR) senza mostrare resistenze crociate col trastuzumab, come è stato dimostrato in studi preclinici, è stato valutato nello studio pubblicato su NEJM nel Dicembre 2006 (Charles E. Geyer et al.) randomizzato in aperto, di fase III, che ha confrontato l'attività di Lapatinib più Capecitabina verso la sola Capecitabina in donne affette da carcinoma della mammella HER2-positivo, in fase avanzata, in progressione, trattate in precedenza con almeno un'antraciclina, un taxano, e trastuzumab.

Dal Marzo 2004 al Novembre 2005, 324 donne con le suddette caratteristiche sono state randomizzate con ratio 1:1 a ricevere Lapatinib più Capecitabina o Capecitabina da sola. La combinazione consisteva di Lapatinib alla dose di 1250 mg/die /per os, continuativamente, e Capecitabina alla dose di 2000 mg/mq/die /per os in due somministrazioni intervallate da 12 ore dal giorno 1 al giorno 14 di un ciclo di 21 giorni. L'end-point primario era il tempo a progressione di malattia (TTP), end-points secondari la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale, la percentuale di risposte, il clinical benefit e la sicurezza. Nel Marzo 2006 una Commissione indipendente ha analizzato i dati provenienti da un'analisi ad interim, preplanificata erano presenti nel gruppo in trattamento con la combinazione terapeutica 49 progressioni e nel gruppo in monochimioterapia (HR 0,49; 95%CI, 0,34-0,71; P<0.001) 72 progressioni.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La mediana del TTP fu 8,4 mesi con la terapia di combinazione e 4,4 mesi con la monochemioterapia, con raggiunta significatività statistica. La OR fu 22% (95% CI 16-29) nel gruppo di terapia di combinazione e del 14% (CI, 9-21) nel gruppo in monochemioterapia. Il clinical benefit fu il 27% per la terapia combinata e del 18% per la monochemioterapia. La PFS fu di 49 eventi nel gruppo di combinazione e 76 nel gruppo in ionoterapia (HR 0,47; 95% CI, 0,33-0,67; P < 0.001). Nel gruppo Lapatinib più Capecitabina vi furono 36 decessi e 35 furono quelli del gruppo con la sola Capecitabina (HR 0,92; 95% CI, 0,58- 1,46; P= 0.72).

Nel gruppo in monoterapia, 11 donne andarono in progressione a livello cerebrale, solo 4 pazienti del gruppo di combinazione manifestarono la medesima progressione. Tale differenza, peraltro, non raggiunse la significatività statistica. Oltre ad aver raggiunto gli end-points prefissati, lo studio ha dimostrato che l'associazione dei 2 farmaci presenta un profilo di tollerabilità simile a quello di ciascun farmaco somministrato singolarmente,

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Attualmente non esistono alternative studiate comparativamente con il lapatinib, nelle medesime situazioni cliniche.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Come dimostrativo dagli studi registrativi, il lapatinib rappresenta un'alternativa terapeutica per i pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci attualmente in uso nella fase avanzata del carcinoma mammario avanzato, iperesprimente l'ErbB2, già trattati con antracicline, taxani e trastuzumab.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Prezzo ex factory (IVA esclusa) 1225,00 euro. Costo Giornaliero : 87,5 euro

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 2021,75 euro. Costo Giornaliero : 144,4 euro.

Il TYVERB non aumenta la spesa farmaceutica aziendale in quanto va a sostituire la terapia fino ad oggi in uso che prevedeva a progressione di malattia il proseguimento del trattamento con trastuzumab con la sola sostituzione del chemioterapico. Di conseguenza, avendo i due farmaci un prezzo simile, si tratta solo di uno spostamento di spesa da un farmaco ad un altro, con il vantaggio per il TYVERB che viene pagato solo a dimostrazione di efficacia. Infatti, come previsto da scheda AIFA, se la paziente va in progressione di malattia durante le prime 12 settimane di trattamento il farmaco viene rimborsato dall'azienda produttrice.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ = proposta di inserimento **accolta**

☐ = proposta di inserimento **non accolta**

☐ = proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

MOTIVAZIONI

Il lapatinib rappresenta un'alternativa terapeutica per i pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci attualmente in uso nella fase avanzata del carcinoma mammario avanzato già trattati con antracicline, taxani e trastuzumab.

9. BIBLIOGRAFIA

1. C.E. Geyer and others " Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer"NEJM Vol 355, No 26 December 28, 2006;
2. David Cameron and others " A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: update efficacy and biomarker analyses. " Breast Cancer Res Treat. December 2007.