

**Renseignements importants approuvés par Santé Canada concernant
TYKERB® (ditosylate de lapatinib)**



Le 20 mars 2013

À l'attention des professionnels de la santé

Objet : Mise à jour de renseignements relatifs à l'efficacité – Les schémas thérapeutiques comprenant TYKERB® (ditosylate de lapatinib) sont moins efficaces que les schémas thérapeutiques comprenant HERCEPTIN® (trastuzumab) dans certaines situations

GlaxoSmithKline Inc., en consultation avec Santé Canada, désire vous faire part d'importants résultats d'études concernant l'efficacité de TYKERB®. Récemment, des résultats ont été divulgués à la suite de deux études comparatives ayant évalué l'administration de TYKERB® en association avec une chimiothérapie par rapport à l'administration de HERCEPTIN® (trastuzumab) en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif, soit les études suivantes :

- l'étude CEREBEL (EGF111438), qui comparait l'association lapatinib-capécitabine à l'association trastuzumab-capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en progression après un traitement par des anthracyclines ou des taxanes;
- l'étude COMPLETE (EGF108919), qui comparait l'association lapatinib-taxane (paclitaxel ou docétaxel) à l'association trastuzumab-taxane pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2 positif.

À la lumière des résultats d'analyses intermédiaires planifiées de ces deux études, GlaxoSmithKline souhaite émettre les recommandations suivantes :

- Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par le trastuzumab, les données comparatives ont montré que les schémas thérapeutiques comprenant le lapatinib étaient moins efficaces que les schémas thérapeutiques comprenant le trastuzumab.
- Il importe de rappeler aux prescripteurs que TYKERB® ne doit pas être prescrit en association avec la capécitabine, à moins que la maladie ne soit en progression malgré un traitement par le trastuzumab en situation métastatique.
- GlaxoSmithKline a mis à jour la monographie de produit de TYKERB® afin d'inclure un énoncé indiquant que, dans certains contextes, les schémas thérapeutiques comprenant le lapatinib sont moins efficaces que les schémas thérapeutiques comprenant le trastuzumab.

L'étude CEREBEL (EGF111438) (N = 540) est un essai de phase III avec répartition aléatoire qui a comparé l'effet du lapatinib en association avec la capécitabine à celui du trastuzumab en association avec la capécitabine sur l'incidence d'apparition de métastases au système nerveux central à titre de foyer d'une première rechute chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif. Les patientes étaient stratifiées selon qu'elles avaient déjà reçu ou non un traitement par le trastuzumab et selon le nombre de traitements antérieurs pour leur maladie métastatique (0 comparativement à ≥ 1). On a mis fin prématurément à l'étude en raison des résultats d'une analyse intermédiaire planifiée (N = 475). On a noté une efficacité supérieure avec l'association trastuzumab-capécitabine quant à la survie sans progression (SSP) et à la survie globale (SG) comparativement à l'association lapatinib-capécitabine. La durée médiane de la SSP a été de 6,60 mois dans le groupe comprenant le lapatinib et de 8,05 mois dans le groupe comprenant le trastuzumab (rapport des risques instantanés [RRI] = 1,30; IC à 95 % : 1,04 à 1,64). La durée médiane de la SG a été de 22,7 mois dans le groupe comprenant le lapatinib et de 27,3 mois dans le groupe comprenant le trastuzumab (RRI = 1,34; IC à 95 % : 0,95 à 1,90).

L'étude COMPLETE (EGF108919) (N = 636) est un essai de phase III avec répartition aléatoire qui visait à comparer l'activité de l'association lapatinib-taxane suivie par l'administration du lapatinib seul à celle de l'association trastuzumab-taxane suivie par l'administration du trastuzumab seul comme traitement de première intention chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif. On a mis fin prématurément à l'étude en raison de l'efficacité supérieure de l'association trastuzumab-taxane sur la durée de la SSP. Les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée ont montré que la SSP observée dans le groupe comprenant le lapatinib était moins longue que dans le groupe comprenant le trastuzumab (la durée médiane de la SSP était de 8,8 mois dans le groupe comprenant le lapatinib, comparativement à 11,4 mois dans le groupe comprenant le trastuzumab; RRI = 1,33; IC à 95 % : 1,06 à 1,67, p = 0,01). Le RRI relatif à la SG était de 1,1 (IC à 95 % : 0,75 à 1,61; p = 0,62), d'après un taux de décès de 18 % (n = 115).

Bien que ces analyses n'aient fait ressortir aucun nouveau renseignement en matière d'innocuité ni modification au profil d'innocuité établi pour le lapatinib dans les indications pour lesquelles le produit est homologué, la monographie canadienne du produit a récemment été mise à jour afin de fournir des recommandations plus détaillées sur la prise en charge efficace de la diarrhée associée au traitement par le lapatinib, de même que pour souligner l'étroite corrélation entre l'élévation du taux d'ALT attribuable au lapatinib et la survenue de lésions hépatiques sévères et le fait d'être porteur des allèles HLA DQA*02:01 et DRB1*07:01.

La monographie de produit révisée de TYKERB® peut être consultée sur le site Web de Santé Canada à <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>, ou sur le site Web canadien de GlaxoSmithKline (www.gsk.ca).

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas d'effet indésirable grave, potentiellement grave ou imprévu chez les patientes recevant TYKERB® doit être signalé à GlaxoSmithKline Inc. ou à Santé Canada.

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
Tél. : 1-800-387-7374

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au : Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701E
Ottawa, Ontario K1A 0K9

Les formulaires de déclaration, les étiquettes préaffranchies, ainsi que les lignes directrices sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à la section Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>). Le formulaire de déclaration est aussi dans le *Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction générale des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Pour changer votre adresse d'envoi ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec le détenteur d'autorisation de mise sur le marché (GlaxoSmithKline Inc).

Si vous avez des questions au sujet de ces nouveaux renseignements, veuillez communiquer avec le service de l'Information médicale de GlaxoSmithKline, au 1-800-387-7374.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.

Original signé par

Dr. Glenn Crater,
Vice-président, Division médicale et chef de la direction médicale
GlaxoSmithKline Inc.

TYKERB® est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

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; résumé 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). Ann Oncol (2012) 23(suppl 9): ix5 résumé LBA11 doi:10.1093/annonc/mds499