

Tyverb® (Lapatinib) – eine neue zusätzliche Abwehrlinie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Seit Mai diesen Jahres ist mit Tyverb® in der Schweiz ein Medikament bei fortgeschrittenem Mammakarzinom mit einem neuartigen Wirkmechanismus zugelassen. Die Indikation umfasst die Behandlung in Kombination mit Capecitabine bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom und Überexpression von ErbB2 (HER2), die auf die Therapie mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab nicht ansprechen oder unter dieser Therapie ein Rezidiv erlitten haben. Ab 1. August 2007 ist Tyverb® nun auch kasenzulässig.

Der Wirkstoff Lapatinib ist ein oral zu verabreichender intrazellulär wirksamer Tyrosinkinase-Inhibitor des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ2 (HER2 oder HER2/neu) und des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR oder HER1). Eine im Dezember 2006 im «New England Journal of Medicine» (1) publizierte Studie ist die Basis der Zulassung, die nun im beschleunigten Verfahren erfolgte. In der Studie hatten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom, bei denen die Erkrankung auch unter der Behandlung mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und Trastuzumab fortgeschritten war, entweder die 5-Fluoro-Uracil-Vorstufe Capecitabine allein oder in Kombination mit Lapatinib erhalten. Dabei erwies sich die Kombination als signifikant überlegen – die mediane Zeit bis zur Progression wurde von 18,6 auf 27,1 Wochen verlängert (HR: 0,57 (CI: 0,43, 0,77), $p = 0,0001$) (2) (siehe Abbildung). Die Ansprechrate lag

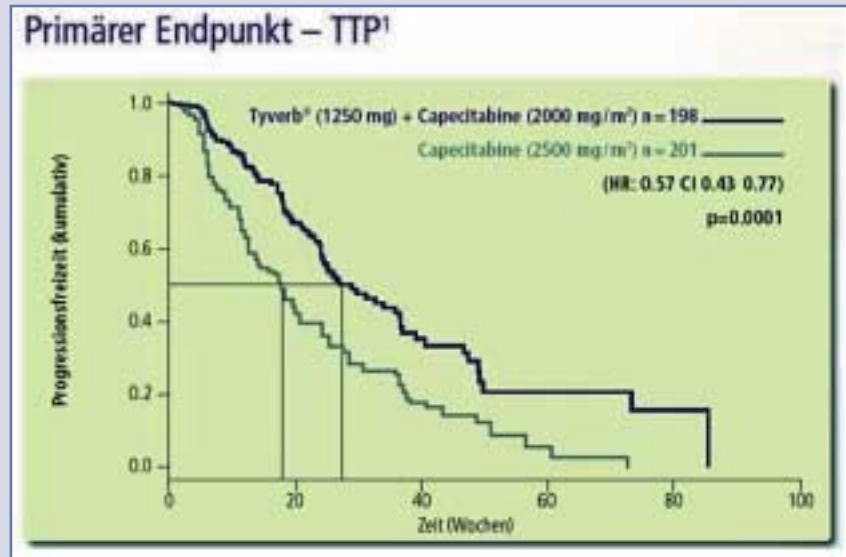


Abbildung: Die mediane Zeit bis zur Progression betrug für Tyverb® + Capecitabine 27,1 Wochen vs. 18,6 Wochen für Capecitabine alleine. TTP = Time to progression.

bei der Kombinationstherapie Lapatinib und Capecitabine bei 23,7% vs. 13,9% ($p = 0,017$) bei der Monotherapie mit Capecitabine. ZNS-Rezidive waren unter Kombinationstherapie mit 2% niedriger als unter Capecitabine mit 7%. Im Gesamtüberleben fand sich mit 67,7 vs. 66,6 Wochen (HR: 0,78 [CI 0,55, 1,12], $p = 0,177$) kein signifikanter Vorteil.

Kombination Lapatinib mit Paclitaxel getestet*

Beim diesjährigen Treffen der US-amerikanischen Onkologengesellschaft ASCO (American Society of Clinical Oncology) in Chicago wurden jetzt neue Daten mit Lapatinib vorgestellt. In einer Studie, in der Lapatinib in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasierendem oder rezidivierendem fortgeschrittenem Mammakarzinom getestet wurde, zeigte sich bei den HER2-positiven Patientinnen,

die keine Trastuzumab-Vorbehandlung hatten, eine Überlegenheit der Kombination – das progressionsfreie Intervall wurde ebenfalls signifikant von 5,2 auf 7,9 Monate verlängert ($p = 0,007$). Nach 39 Todesfällen war zudem ein Trend zugunsten einer verlängerten Überlebenszeit von 19 auf 24 Monate erkennbar (nicht signifikant) (3).

Gewisse Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen

Interessant sind auch Daten einer noch laufenden Phase-II-Studie, nach der Lapatinib möglicherweise gegen Hirnmetastasen, die sehr schwierig zu behandeln sind, Wirkung zeigt. Unter 241 Patientinnen dieser Studie, bei denen die Hirnmetastasen trotz kranialer Radiotherapie und Behandlung mit Trastuzumab progredient waren, sprachen 19 Patientinnen (7%) mit einer partiellen Remission der Hirnmetastasen an, gemessen als mindestens

50-prozentige Verringerung des Metastasenvolumens. Weitere 46 Patientinnen (19%) zeigten eine mindestens 20-prozentige Volumenreduktion der Hirnläsionen (4). Eine retrospektive Analyse der Lapatinib plus Capecitabine-Studie ergab ebenfalls Hinweise darauf, dass das ZNS seltener als Lokalisation des Erstrezidivs in der Gruppe mit zusätzlicher Lapatinib-Therapie diente (4 versus 13 Patientinnen, $p = 0,0445$).

Als kleines Molekül kann Lapatinib vermutlich die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Doch möglicherweise, so spekuliert PD Dr. Hervé Bonnefoi von der Medizinischen Onkologynäkologie am Universitätsspital Genf, kommt die Behandlung zu spät, wenn die Hirnmetastasen erst einmal vorhanden sind. Auch vor diesem Hintergrund sei er auf weitere klinische Studien mit Lapatinib im adjuvanten und neoadjuvanten Setting gespannt.

Experten überzeugt: Lapatinib wird klinische Praxis verändern (5)

Sowohl PD Dr. Bonnefoi als auch sein Kollege Prof. Beat Thürlimann, Onkologe am Kantonsspital St. Gallen, sind überzeugt, dass die neuen Daten zu Lapatinib und die Zulassung der Substanz die klinische Praxis verändern werden. «Sehr positiv» sei, so PD Dr. Bonnefoi, «dass wir nun eine Alternative haben für Patientinnen, bei denen die klassische Chemotherapie und Trastuzumab versagt haben». Auch für Prof. Thürlimann ist wichtig, dass es «eine gewisse Non-Cross-Resistance» gibt, also auch Patientinnen nach Trastuzumab-Versagen noch ansprechen. Weitere Vorteile

* Die neoadjuvante und adjuvante Therapie oder die Kombinationstherapie mit Paclitaxel sind in der Schweiz nicht registriert.

sind nach seiner Auskunft, dass die Therapie wenig kardiotoxisch ist und zudem oral verabreicht werden kann.

Auch wenn das Medikament in den Studien in der Regel gut vertragen wurde, gehöre es wegen der relativ schmalen therapeutischen Breite und der Metabolisierung in die Hand des Spezialisten, der auch die Nebenwirkungen gut managen kann und den Patientinnen klare Empfehlungen an die Hand gibt, betonen beide Experten. Hauptnebenwirkungen sind Diarrhöen, Übelkeit und Erbrechen sowie das Hand-Fuss-Syndrom und Hautausschlag. Wie bei anderen Therapien, die gegen eine HER2-Überexpression gerichtet sind, kann Lapatinib zu einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und einem verlängerten QT-Intervall führen. Ein EKG-Monitoring sowie ein Monitoring der Elektrolyte sind daher in Betracht zu ziehen.

Studien in frühen Krebsstadien laufen*

Ein grosses Studienprogramm mit Lapatinib läuft derzeit. Darin wird es in früheren Stadien und bei anderen Krebsformen getestet – unter anderem als adjuvante Behandlung bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium sowie in der neoadjuvanten Therapie.

Prof. Thürlimann würdigt Lapatinib als «eine zusätzliche Abwehrlinie in der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs, die in einer Situation noch wirksam ist, in der ansonsten die Therapie sehr schwierig wird». Auch die «moderate Aktivität im Gehirn» eröffne neue Möglichkeiten bei Patientinnen mit progredienten Hirnmetastasen trotz vorangegangener Bestrahlung und Trastuzumab-Therapie.

Referenzen:

1. Geyer C, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 2006; 355: 2733–2743.
2. Geyer C, Martin A, Newstat B et al. Abstract # 1035 Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. Präsentiert beim 2007 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
3. www.documed.ch; Arzneimittelkompendium der Schweiz 2007.
4. Di Leo A, Gomez H, Aziz Z et al. Abstract # 1011 Lapatinib (L) with paclitaxel compared to paclitaxel as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: A phase III randomized, double-blind study of 580 patients. Präsentiert beim 2007 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
5. Lin N, Dieras V, Paul D et al. Abstract # 1012 EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). Präsentiert beim 2007 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
6. Interviews durch H+O communications ag Baar, mit Prof. Dr. Beat Thürlimann, Onkologe Kantonsspital St. Gallen, und PD Dr. Hervé Bonnefoi, Hoptal Cantonal Universitaire, Genf.

Bericht: Dr. Ellen Heidinger, H+O communications ag, Baar

*Lapatinib ist in der Schweiz unter dem Namen Tyverb® im Handel erhältlich.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.documed.ch).

Kurzinformation Tyverb (Lapatinib) – Indikation: In Kombination mit Capecitabine zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs, bei Überexpression von ErbB2 (HER2) mit Rezidiv nach oder Nichtansprechen auf eine Trastuzumab-Therapie. **Dosierung/Anwendung:** Empfohlene Dosis: Tyverb 1250 mg (5 Tabletten) einmal täglich (mindestens eine Stunde vor oder mindestens eine Stunde nach einer leichten Mahlzeit) als Dauereinnahme. Capecitabine 2000 mg/m² täglich aufgeteilt auf 2 Dosen (innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit) an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus. Vor Beginn und während der Behandlung ist die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) zu bestimmen. **Dosisanpassung infolge Toxizität:** Absetzen bei Patientinnen mit Kardiotoxizität oder pulmonalen Symptomen Grad 3 oder höher. Vorsicht bei mässig bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion. Absetzen bei sonstigen Toxizitäten ab Grad 2. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lapatinib/Capecitabine oder einem der Hilfsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Regelmässige Überprüfung der LVEF und betr. Symptomen einer Interstitiellen Lungenerkrankung. Frühzeitige Behandlung gegen Durchfall. Darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und Fahrzeugen. **Unerwünschte Wirkungen:** Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, akneforme Dermatitis, palmar-plantare Erythrodyssäthesie [PPE], Anorexie, Insomnie, Kopfschmerzen, Absinken der linksventrikulären Auswurfraction, Dyspepsie, Stomatitis, Verstopfung, Bauchschmerzen, trockene Haut, Schmerzen in den Gliedmassen, Rückenschmerzen, Mattigkeit, Schleimhautentzündungen, interstitielle Lungenerkrankung – Pneumonitis und Hyperbilirubinämie. **Interaktionen:** Vorsicht in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren (erhöhte oder erniedrigte systemische Exposition von Lapatinib). **Verkaufskategorie:** A. **Packungen:** Filmtabletten zu 250 mg; 70 und 2 x 70 (Bündelpackung). Kassenzulässig (L). Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. (www.documed.ch)