

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Tyverb® (Lapatinib)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

Tyverb® ist zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren, in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind, neu zugelassen. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt.

Bewertung

Lapatinib ist ein Proteinkinasehemmer. Es wirkt als Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen sowohl des EGFR(ErbB1)- als auch des HER2-Rezeptors.

Die Kombination Lapatinib + Letrozol wurde lediglich gegenüber einer alleinigen Therapie mit Letrozol geprüft. Daher ist ein Vorteil gegenüber anderen Therapiealternativen nicht nachgewiesen. Im Übrigen wurde die Wirksamkeit nicht an zuvor mit Trastuzumab / Aromatase-Inhibitoren vorbehandelten Patientinnen gezeigt. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde nur unter Einschluss der symptomatischen Progression gezeigt. Dass diese in einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mündet, konnten die vorliegenden Daten nicht zeigen.

Klinische Studien

Für die Erweiterung der Zulassung wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie vorgelegt. Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem (ER+ und/oder PgR+), fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurden dabei mit Lapatinib (1500 mg/Tag) + Letrozol (2,5 mg/Tag) versus Placebo + Letrozol (2,5 mg/Tag) behandelt (n = 219 mit HER2+, n = 952 mit HER2- und n = 115 mit unbekanntem HER2-Status). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der HER2+-Gruppe, ein sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). In der HER2+-Population war das mediane PFS unter Lapatinib + Letrozol (n = 111) signifikant länger (35,4 Wochen; 95 % Konfidenzintervall [CI]: 24,1–39,4 Wochen) als unter Letrozol + Placebo (n = 108; 13,0 Wochen; 95 % CI: 12,0–23,7 Wochen); Hazard Ratio [HR]: 0,71 (95 % CI: 0,53–0,96); stratifizierter Logrank-Test: p = 0,019. Nach Ausschluss von 24 Patientinnen mit symptomatischer Progression, die ungleich auf die Behandlungsarme verteilt waren, zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied mehr (HR: 0,76; 95 % CI: 0,55–1,04; p = 0,075). Hinsichtlich des OS zeigten die bisher vorliegenden Daten keinen signifikanten Gruppenunterschied (Lapatinib + Letrozol: HR: 0,77; 95 % CI: 0,52–1,14; p = 0,185).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen, die als ursächlich im Zusammenhang mit Lapatinib oder Lapatinib + Letrozol berichtet wurden. **Sehr häufig** ($\geq 1/10$): Anorexie, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Pruritus, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie, Asthenie. **Häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Verringerte LVEF¹, Verstopfung, Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität, Paronychie. **Gelegentlich** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Starke CYP3A4-Hemmstoffe (z. B. Itraconazol, Grapefruitsaft) erhöhen, CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Johanniskraut) erniedrigen die systemische Lapatinib-Exposition und sollten gemieden werden.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei Patientinnen mit verringerter LVEF oder pulmonalen Symptomen (jeweils \geq Grad 3 NCI CTCAE²) sollte Lapatinib abgesetzt werden, der Einsatz ist kritisch bei verlängertem QTc-Intervall.

¹linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ²National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Tyverb® (Lapatinib)	
Ältere Patienten	Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten ab 65 Jahren vor.
Kinder und Jugendliche	Die Anwendung für pädiatrische Patienten wird nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung: Es wird Vorsicht bei der Anwendung empfohlen, da keine Erfahrungen bei dieser Patientengruppe vorliegen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es liegen keine ausreichenden Daten bei dieser Patientengruppe vor, um Empfehlungen zur Dosisanpassung geben zu können. Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörungen: Die Gabe sollte wegen der erhöhten Arzneimittelexposition mit Vorsicht erfolgen. Schwere Leberfunktionsstörungen: Lapatinib sollte abgesetzt und die Patienten sollten nicht erneut behandelt werden.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Lapatinib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden.
Anwendung bei Stillenden	Die sichere Anwendung während der Stillzeit ist nicht belegt. Es ist nicht bekannt, ob Lapatinib in die Muttermilch übergeht. Frauen, die eine Therapie mit Lapatinib erhalten, müssen abstillen.

Dosierung und Kosten

Tyverb® (Lapatinib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 1500 mg	43.772,47

Stand Lauertaxe: 01.12.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Tyverb®](#) vom 09.06.2010.