

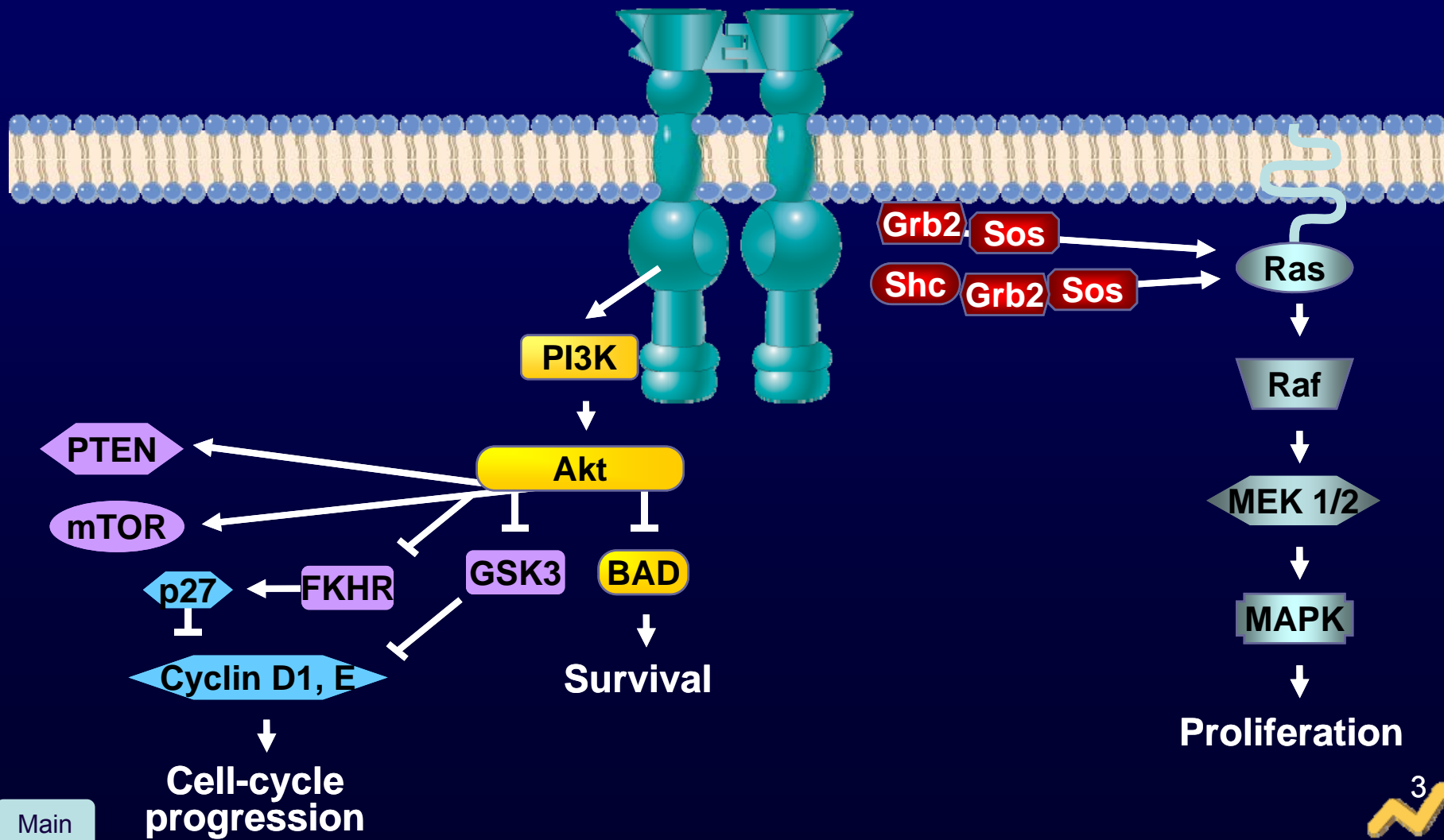
Pharmakodynamische & klinisch- pharmakokinetische Eigenschaften des niedermolekularen dualen Tyrosinkinase-Inhibitors Lapatinib (Tyverb)

- Dr rer nat Hans-Peter Lipp
- Chefapotheker des Universitätsklinikums Tübingen
 - NZW 2008

Gliederung

- Rezeptorassoziierte Tumorprogression
 - Prognostische Bedeutung der Rezeptorexpression
 - Interaktion zwischen ErbB1 und ErbB2-Rezeptoren
- Targeted Therapie: ErbB1 und ErbB2
 - Einsatz von monoklonalen Antikörpern
 - Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren
- Lapatinib
 - Klinische Pharmakokinetik
 - Bedeutung der Nüchterneinnahme
 - Cyp3A4: Schlüsselenzym der Metabolisierung und potentielle Inhibition
- Zusammenfassung

ErbB Signaling Pathway



Overexpression of ErbB1 and ErbB2 in Solid Tumors*

Tumor Type	Overexpressing ErbB1 (%)	Overexpressing ErbB2 (%)
Bladder	31%-48%	7%-36%
Breast	14%-91%	10%-37%
Colorectal	25%-77%	7%
Esophageal	71%	13%-73%
Glioma	40%-50%	–
NSCLC	40%-80%	3%-56%
Ovary	30%-75%	20%-32%
Pancreatic	30%-50%	–
Renal	50%-90%	24%-40%
Head and Neck	30%-75%	32%-62%
Stomach	–	5%-55%

* Data from tumor biopsies

Association of ErbB Receptor Status With Prognosis in Tumors

ErbB1/EGFR Overexpression	Negative correlation with survival: head and neck, ovarian, cervical, bladder, esophageal tumors
	Modest negative correlation with survival: breast, colorectal, gastric, endometrial tumors
ErbB2/HER2 Overexpression and/or Amplification	Negative correlation with survival and response to chemotherapy in breast tumors
	Some studies suggest a negative association with prognosis in glioblastoma, non-small-cell lung, prostate, ovarian, endometrial, colorectal tumors.

Zielstruktur EGFR1 und EGFR2

Monoklonale Antikörper

INN		ZIEL	Indikation	Dosierung
Trastuzumab	HERCEPTIN 400 mg	HER2 ErbB2	Adjuvante Therapie & fortgeschritten. Mamma-Ca. HER-2 +++	z.B.: 4 mg/kg i.v.; dann: 2 mg/kg i.v./Woche
Cetuximab	ERBITUX 5 mg/ml 500 mg	ErbB1	Fortgeschritte- nes CRC, HNO- Tumoren	Initial: 400 mg/m ² i.v., dann: 250 mg/m ² i.v.
Panitumumab	VECTIBIX 400 mg/20ml	ErbB1	Fortgeschritte- nes CRC (K-ras-Status!)	6 mg/kg IV alle 14 Tage (Mono)

Zielstruktur EGFR1 und EGFR2

Kinase-Inhibitoren im Vergleich

Kinase-Inhibitor	Ziel- struktur	Indikation
Erlotinib (TARCEVA)	ErbB1	NSCLC (vorbehandelt) Pankeas-Ca (+Gem.)
Gefitinib (IRESSA)	ErbB1	NSCLC (vorbehandelt)
Lapatinib (TYVERB)	ErbB1 & ErbB2	Fortgeschrittenes Mammakarzinom (Vorbehandlung mit Anthrazyklin, Taxan, Trastuzumab)

Dual-targeting agents

Type of Inhibition (Irreversible: Yes/No)

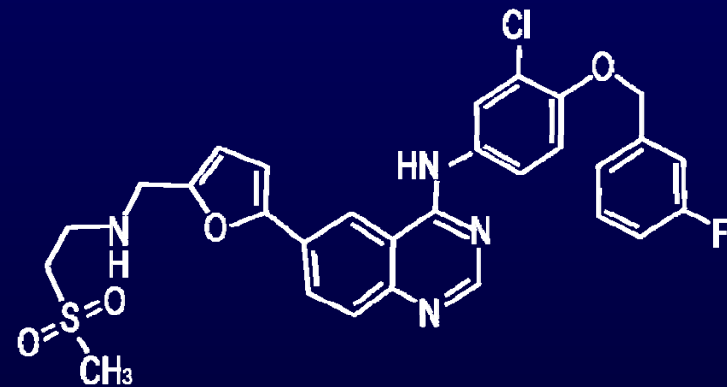
Reid et al. Eur J Cancer 2007; 43: 481-9

Agent	Target	Sponsor	Stage of development	Type
Lapatinib	EGFR, HER2 TKI	GSK	Phase III RCC	No
BIBW-2992	EGFR, HER2 TKI	Böhringer	Phase II prostate	Yes
HKI-272	EGFR, HER2 TKI	Wyeth	Phase II breast NSCLC	Yes
CI-1033	EGFR, HER2, HER4-TKI	Pfizer	Phase II breast, NSCLC	Yes
Pertuzumab (OMNITARG)	EGFR, HER2, HER3- MAB	Genentech	Phase II Ovar, NSCLC, prostate, breast	

Lapatinib Profile

Lapatinib is an oral small-molecule **dual inhibitor of *ERBB1* and *ERBB2*** tyrosine kinase:

- Belongs to the 4-anilinoquinazoline class of tyrosine kinase inhibitors
- Binds reversibly to the cytoplasmic ATP-binding site of the kinase, thereby preventing receptor phosphorylation and activation
- Works intracellularly



Lapatinib

N-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2(methylsulfonyl)ethyl]amino}methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine

Comparative K_i Values of Small Molecule ErbB Inhibitors

ErbB Enzyme Inhibition

	Lapatinib	Gefitinib	Erlotinib	CI-1033
ErbB1	$3.0 \pm 0.2^*$	$0.4 \pm 0.1^*$	$0.7 \pm 0.1^*$	$30 \pm 20^\dagger$
ErbB2	$13 \pm 1^*$	$870 \pm 90^*$	$1000 \pm 100^*$	$127 \pm 42^\dagger$
ErbB4	$347 \pm 16^\ddagger$	$1000 \pm 100^\ddagger$	$1530 \pm 270^\ddagger$	$388 \pm 174^\dagger$

* K_i^{app} (nM)

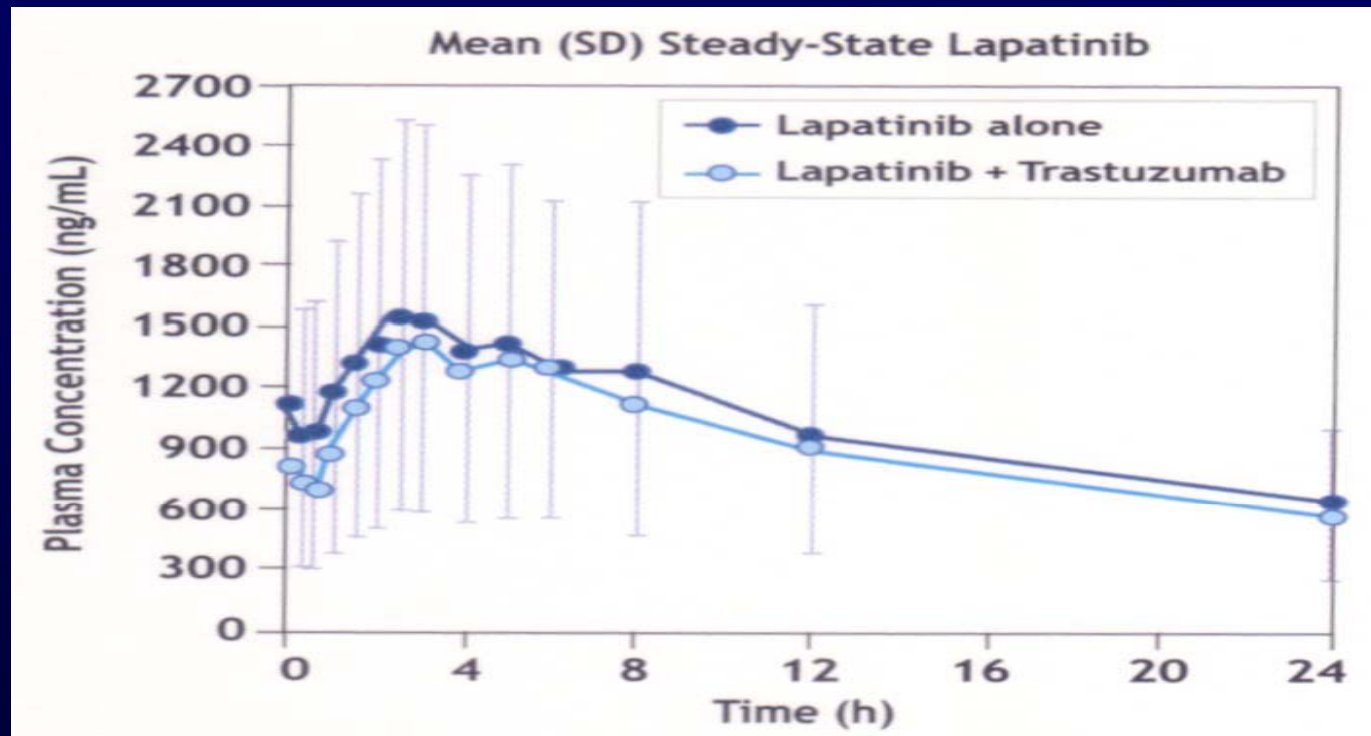
† IC_{50} (nM)

‡ cK_i^{app} (nM)

Wood et al. *Cancer Res* 2004; 64:6652.

Clinical pharmacokinetics of Lapatinib

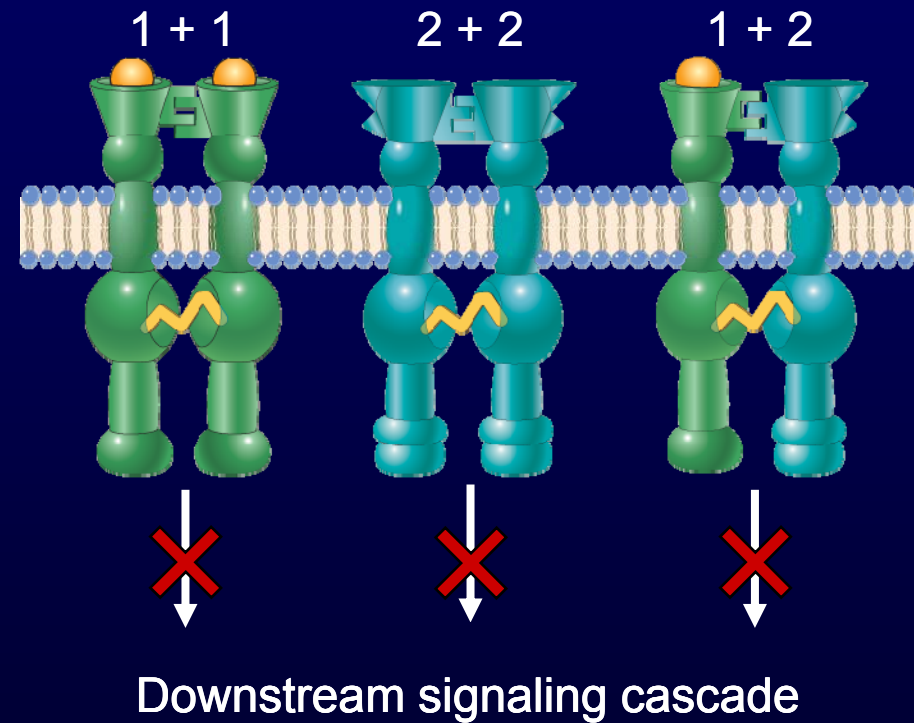
Storniolo AM et al. 28th Ann.St Antonio Breast Cancer Symposium Dec. 8-11, 2005



$M(g): 943,5 \text{ g/mol}; c(13 \text{ nmol/l}) = c(12,3 \text{ ng/ml})$

Lapatinib Blocks Signaling Through Multiple Receptor Combinations

- Blocks signaling through ErbB1 and ErbB2 homodimers and heterodimers
- Might also prevent signaling through heterodimers between these receptors and other ErbB family members
- Potentially blocks multiple ErbB signaling pathways more effectively than single-target inhibitors



Lapatinib

Vorteile gegenüber dem MAB und dem ErbB1-TKI Erlotinib

- Abgrenzung gegenüber Trastuzumab und Cetuximab
 - TKI ist möglicherweise auch wirksam bei ErbB1-2 Expression mit rezeptordefizienter Oberfläche bzw. bei Rezeptormutanten
 - TKI ist wahrscheinlich auch ZNS-gängig
- Abgrenzung gegenüber Erlotinib und Gefitinib
 - Ein reiner ErbB1-Inhibitor kann möglicherweise die Induktion anderer Rezeptoren (z.B. ErbB2) nach sich ziehen und damit die Resistenzbildung erleichtern

Lapatinib: Klin.-pharmakokinetische Endpunkte

- Orale Verabreichung: pH-abhängige Absorption: die Löslichkeit nimmt mit zunehmenden pH-Werten ab; $t(\max)$: 3-4 Std.
- Absorptionsquote wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert
- Lapatinib wird über Cyp3A4/5 metabolisiert (First-Pass). Gleichzeitig potentielle Inhibition des Cyp3A4 möglich
- Klinische Pharmakokinetik ist dosislinear bis 1800 mg. Die erreichbaren Plasmakonzentrationen (1250 mg o.d.) liegen $\geq 90\%$ der IC_{EGFR} und IC_{HER2} -Tyrosinkinase-Aktivität in vitro
- HWZ: (Tag 1): 7 Std.; (Tag 8): 11 Std.; effektive HWZ: von ca. 17-24 Std. (Einmalgabe/Tag ausreichend) Erreichen des steady-state an Tag 6-7;
- ZNS-Gängigkeit

Food effect on Lapatinib Bioavailability

Magnitude, Variability & Disproportionality

Meal	Fat content (%)	Lapatinib Dose	Increase of Bioavailability Compared with Fasting
High-fat	50% (54 g)	100 mg (n=19)	1,6xfold (0,9-2,9)
Low-fat	5% (2 g)	1500 mg (n=26)	2,7xfold (0,8-5,7)
High-fat	50% (54 g)	1500 mg (n=27)	4,3xfold (1,7-24)

Mod. from Koch et al. JCO 2007; 5331-2

Rolle des Cyp3A4/5 im Lapatinib-Metabolismus

Mögliche Dosismodifikationen beachten

- Potente Cyp 3A4-Inhibitoren
 - Triazol-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Teilthromycin), HIV-Therapeutika (Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir u.a.), sonstige (Grapefruit-Saft, Nefazodon, Quinupristin/Dalfopristin)
 - Empfehlung: Dosisreduktion auf 500 mg/Tag (Washout von ca. 7 Tagen nach Absetzen des Inhibitors)
- Potente Cyp3A4/5 Induktoren
 - Rifamycine, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut)
 - Empfehlung: Langsame Titration auf 4500 mg/Tag. Wenn möglich, gleichzeitige Anwendung von Induktoren vermeiden

Klinische Pharmakokinetik der Kinase-Inhibitoren

...inib	Pharmakokinetik	Bekannte Cyp-Inhibitionen
Dasatinib (SPRYCEL)	HWZ: 5-6 h, fäkal, Metabolismus via Cyp3A4	Potentiell Cyp3A4
Erlotinib (TARCEVA)	HWZ: 36 h, fäkal, via Cyp3A4 > Cyp1A2, aktive Hauptmetaboliten	Stark: Cyp1A1 & UGT1A2, moderat: Cyp2C8 & 3A4
Imatinib (GLIVEC)	HWZ: 18 (-34) h, fäkal > 65%, via Cyp3A4; aktiver Hauptmetabolit	Potentiell: Cyp2C9, Cyp2D6 und Cyp3A4
Lapatinib (TYKERB)	HWZ: 9 (-24) h, vorwiegend fäkal, via Cyp3A4/5	Potentiell Cyp3A4 (Autoinhibition)
Sorafenib (NEXAVAR)	HWZ: 25-38 h, vorwiegend fäkal, via Cyp3A4 & UGT1A9, Metaboliten teilweise aktiv	Potentiell: Cyp2B6, UGT1A1, UGT1A9
Sunitinib (SUTENT)	HWZ: 50 (SU12662: 80-110) h, vorwiegend fäkal, via Cyp3A4	

Lapatinib: Nebenwirkungsspektrum

(Burris H et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:1-9. Keine Grad IV-Toxizität, wenig Grad III)

- GIT-Beschwerden: Diarrhoen (auf Elektrolyt- & Flüssigkeitszufuhr achten), Nausea, Fatigue
- Hautreaktionen (Rötungen, Ausschläge [Hände, Füße]); Inzidenz: sehr häufig; **Abgrenzung zu anderen TKI (z.B. Imatinib, Erlotinib!)**
- QT-Zeit Verlängerung (Cave bei Patienten mit entsprechender Prädisposition; K, Mg prüfen!); Potentielle Reduktion der LVEF?
- Einzelfall: 3000 mg/Tag (Tag 1-10): Grad III Diarrhoen und Erbrechen an Tag 10

Zusammenfassung (Teil 1) Lapatinib - Pharmakodynamik

- Lapatinib ist ein potenter, reversibler, selektiv wirksamer niedermolekularer dualer Inhibitor der EGFR1- und EGFR2-assoziierten Tyrosinkinase
- Die $K(i)$ -Werte (3 nM und 13 nM) werden klinisch durch 1250 mg/Tag p.o. deutlich überschritten
- Die Wirksamkeit ist nicht an eine Überexpression der EGFR1/EGFR2-Rezeptoren auf der Tumoroberfläche gebunden und auch bei eingetretener Trastuzumab-Unempfindlichkeit noch nachweisbar
- Das relevante Nebenwirkungsprofil umfasst GIT-Beschwerden und Hautreaktionen (Ausschläge). Akneoiden Reaktionen oder Imatinib-assoz. Hauttoxizitäten sind unter Lapatinib bisher nicht bekannt.



Zusammenfassung (Teil 2)

Lapatinib – Klinische Pharmakokinetik

- **Die Absorption des Lapatinib (1250 mg o.d.) wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht (proportional zum Fettanteil!)**
- **Die interindividuellen Schwankungsbreiten sind bei Nüchtern-Einnahme deutlich geringer und mit einer höheren Therapie-Sicherheit verbunden (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls)**
- **Zeitliche Einnahme zum Essen beachten: Lapatinib 60 min vor oder nach dem Essen**
- **Lapatinib ist ein Cyp3A4/5-Substrat. Wenn möglich, Komedikation mit potenten Cyp3A4-Induktoren und –Inhibitoren vermeiden**
- **Lapatinib weist potentielle Cyp3A4-inhibierende Eigenschaften auf (Autoinhibition des eigenen Metabolismus)**
- **Nachgewiesene ZNS-Gängigkeit möglicherweise von Vorteil**